

University of Groningen

Experimentele ervaringen met een hart-long apparaat volgens Lillehei-DeWall

Dorlas, Johan Christiaan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1960

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Dorlas, J. C. (1960). *Experimentele ervaringen met een hart-long apparaat volgens Lillehei-DeWall*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

EXPERIMENTELE ERVARINGEN
MET EEN HART-LONG APPARAAT
VOLGENS LILLEHEI-DEWALL

J. C. DORLAS

EXPERIMENTELE ERVARINGEN MET EEN HART-LONG
APPARAAT VOLGENS LILLEHEI-DEWALL

STELLINGEN

I

De toename van de oxygenatie-efficiëntie in de bubble-oxygenator van LILLEHEI-DEWALL, waargenomen bij bloedstromen groter dan 800 ml/min, wordt veroorzaakt door een verandering van het stromingspatroon in de oxygenator.

II

Na een extracorporale circulatie zijn de veneuze bloeddruk en de gaswaarden van het veneuze bloed van minstens even grote betekenis als de uitkomsten van analoge metingen aan de arteriële zijde.

III

Voor het stellen van de indicatie tot kunstmatige beademing (c.q. ventilatie) is het bepalen van de alveolaire koolzuurspanning in vele gevallen van weinig waarde.

Ned. T. Geneesk. 102, 400 (1958).

IV

Cerebrale uitvalsverschijnselen na een schedeltrauma kunnen door een thrombose van de arteria carotis interna worden veroorzaakt.

H. VERBIEST and L. CALLIAUW

Folia Psych. Neurochir. Neerl. 62, 371 (1959).

V

Moderne onderzoekingen maken waarschijnlijk dat de ziekte van Whipple (lipodystrophia intestinalis) dient te worden beschouwd een reticulo-endotheliose.

J. C. SIERACKI and G. FINE

A.M.A. Arch. Path. 67, 81 (1959).

VI

Voor mondheilkundige operaties onder narcose is de liggende houding aangewezen. (Hierdoor wordt het narcose risico belangrijk verkleind, zowel ten aanzien van de aspiratie als van de stabilisatie van de circulatie).

VII

Bij verdenking op een neoplasma van het strottenhoofd dient een tomografisch onderzoek vooraf te gaan aan een proefexcisie.

VIII

Naast cholangiografie en cholangioscopie blijft de mobilisatie van het duodenum volgens KOCHER van grote waarde voor de herkenning en de verwijdering van choledochusstenen.

IX

Bij toestanden van hypoxie moet ernstig rekening worden gehouden met het optreden van vetaggregaten c.q. vetemboliën.

X

Iedere barbituraatnarcose gaat met een zodanige depressie van de ademhaling gepaard, dat het een kunstfout is om niet aan de ventilatie tegemoet te komen.

XI

Met erkenning van het feit dat de toediening per neuscatheter een van de meest efficiënte manieren van zuurstoftoediening is, moet bij deze methode bijzonder worden gewaakt tegen zuurstofslikken.

XII

De „Verschrikkelijke Sneeuwman” moet wellicht worden beschouwd als een nazaat van de Gigantopithecus van von Königswald.

Stellingen behorende bij
J. C. DORLAS
Experimentele ervaringen
met een hart-long apparaat
volgens Lillehei-DeWall
Groningen 1960

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

EXPERIMENTELE ERVARINGEN
MET EEN HART-LONG APPARAAT
VOLGENS LILLEHEI-DEWALL

EXPERIMENTAL STUDIES ON A PUMP-OXYGENATOR
AFTER LILLEHEI-DEWALL

(WITH A SUMMERY IN ENGLISH)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. P. J. BOUMAN,

HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 1 JUNI 1960

DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOHAN CHRISTIAAN DORLAS

GEBOREN TE AMSTERDAM

1960

DRUKKERIJ VAN DENDEREN N.V.

GRONINGEN

PROMOTOR: PROF. DR. R. BRINKMAN

De in dit proefschrift beschreven onderzoeken zijn mede mogelijk gemaakt door subsidies van de Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek (Z.W.O.) en van de organisatie „Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek” (T.N.O.).

"The investigator in experimental surgery must be a bridgetender, channeling knowledge from biologic science to the patient's bedside and back again. He traces his origin from both ends of the bridge. He is thus a bastard, and is called this by everybody. Those at one end of the bridge say he is not a very good scientist, and those at the other say he does not spend enough time in the operating room. If only he is willing to live with this abuse, he can continue to do his job effectively."

F. D. MOORE

WOORD VOORAF

Bij de voltooiing van dit proefschrift wil ik allereerst mijn dank betuigen aan mijn ouders, die elk op hun eigen wijze, mijn opvoeding hebben gericht en mijn opleiding mogelijk hebben gemaakt.

Aan mijn opleiding tot arts hebt U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, Lectoren, Docenten, Wetenschappelijke Ambtenaren en Assistenten van deze Universiteit, zeer veel bijgedragen. Ook ben ik U zeer erkentelijk voor de prettige samenwerking die ik nadien heb mogen ondervinden.

Zeergeleerde RITSEMA VAN ECK, Hooggeachte Leermeester, U hebt mij ingeleid in de beginselen, de hoofdzaken en de details van de anaesthesiologie. Behalve dat ik tijdens en nog na mijn opleiding steeds heb geprofiteerd van Uw grote kennis, ervaring en bekendheid, heeft ook Uw voorbeeld in menslievendheid zowel in als buiten het vak, mij zeer aangesproken. Dat U mij bij het werk in de kliniek en in het experimentele laboratorium steeds de vrije hand hebt gelaten, met het daaruit blijkende vertrouwen, heb ik hogelijk geapprecieerd. Het is dan ook met veel genoegen, dat ik na mijn opleiding nog langer aan uw afdeling verbonden ben gebleven en nog hoop te blijven.

Hooggeleerde BRINKMAN, Hooggeachte Promotor, door U is in mij de interesse in de physiologie opgewekt. Uw inzicht in de problematiek en de wijze waarop U een ingewikkelde materie weet samen te vatten tot een enigszins geschematiseerd, maar logisch en voor mij begrijpelijk gebeuren, heeft mij steeds getroffen. De aldus opgedane kennis en Uw medeleven met onze experimenten heeft zeer veel bijgedragen tot het resultaat van ons werk.

Hooggeleerde EERLAND, dat ik heb kunnen en mogen werken aan de ontwikkeling van de intracardiale chirurgie in Uw kliniek, welk onderwerp zo zeer uw belangstelling heeft, is voor mij een groot genoegen geweest. Uw stuwende kracht is steeds de motor geweest waardoor onze experimenten werden gedreven en mogelijk gemaakt. Ook voor het in mij gestelde vertrouwen tijdens de anaesthesie bij de door U verrichte operaties wil ik U gaarne mijn dank betuigen.

Zeergeleerde ZIJLSTRA, Jou ben ik zeer veel dank verschuldigd voor

de wijze waarop je mij bij het bewerken van dit proefschrift hebt „gecoached”. Bij de proeven in vitro heb je mij steeds met raad en daad ter zijde gestaan, terwijl bij de interpretatie van de uitkomsten je hulp en scherpe inzicht voor mij van onschatbare waarde zijn geweest. Dat je ondanks je drukke werkzaamheden steeds tijd hebt kunnen vinden om mij bij het op schrift stellen van dit proefschrift van advies te dienen en de verschillende theoretische problemen diepgaand door te praten, heb ik bijzonder op prijs gesteld.

Hooggeleerde HUIZINGA, Uw uitzonderlijke belangstelling voor de kliniek en de medewerking van de staf van Uw apotheek zijn van grote waarde geweest bij de uitvoering van onze experimenten. Tevens wil ik U mijn dank betuigen voor de verschillende adviezen bij het bewerken van dit proefschrift.

Geleerde HOMAN VAN DER HEIDE, Beste Jan, onze sterk verschillende geaardheid, gepaard aan hetzelfde enthousiasme voor de experimentele intracardiale chirurgie, heeft geleid tot een samenwerking waarbij onze eigenschappen elkaar voortreffelijk aanvulden. De stimulerende invloed die hiervan is uitgegaan en de vriendschap die door dit werk tussen ons is gegroeid zullen steeds in mijn herinnering blijven als de basis waarop dit experimentele werk heeft berust. Niet alleen het resultaat van, maar ook mijn plezier in deze proeven is voornamelijk aan de samenwerking met jou te danken.

Geleerde ELDERS, Beste Rein, Je rustige en accurate wijze van werken is van groot belang geweest voor het slagen van onze experimenten. De controle van bloedgaswaarden en vochtbalans steunde geheel op jou. Tevens zijn de in dit proefschrift beschreven blanco experimenten voornamelijk jouw werk geweest. Ook daarvoor wil ik je hier nog mijn dank betuigen.

Zeergeleerde VROOM, Jouw kennis en kunde als dierenarts heb je van het begin af aan steeds te onzer beschikking gesteld, terwijl ook de nabehandeling van de proefdieren bij jou in vertrouwde handen was. Daarbij heeft je optimisme en goede humeur vaak opbeurend gewerkt en veel bijgedragen tot de goede geest die in ons team heerste.

Zeergeleerde MOOK en Geleerde BRUNSTING, voor de vele hulp verleend bij de onderzoekingen in vitro ben ik zeer erkentelijk.

Zeer Geachte Mejuffrouw DIJKSTRA, veel hebben we van U gevergd. Steeds kwamen we met nieuwe problemen en verzoeken bij U, maar

geen moeite was U te veel om de gevraagde bepalingen weer op Uw eigen nauwgezette wijze op te zetten en uit te voeren. U en ook de analysten van het chirurgische en centrale laboratorium onder leiding van U, Zeergeleerde GROEN, alsmede de Heren DUSSELJEE, FREEVE, TEN HOFF, MEIJER, STEFFENS en WITKAMP zijn wij veel dank verschuldigd voor het vele werk dat vaak op ongeschikte uren voor ons werd verricht.

Waarde RIJSKAMP en OOSTMEYER, door jullie grote technische capaciteiten is onze apparatuur langzamerhand naar zijn definitieve vorm gegroeid. Jullie enthousiasme voor dit experimentele werk, je grote toewijding en goede kameraadschap en het eigen initiatief dat jullie steeds weer aan de dag legden, hebben wij op hoge prijs gesteld. Jullie hebben je hierdoor tot een onafscheidelijk deel van het team gemaakt.

Zeer Geachte Zuster SPRUYT en Zuster VAN HERP, ik ben mij ervan bewust dat wij U, met Uw staf van verpleegsters en de Heren KRANENBURG en DE VRIES met de voorbereidingen voor onze experimenten veel werk hebben bezorgd. Dat U deze medewerking steeds met opgewektheid en op nauwgezette wijze hebt verleend heeft ons zeer aan U allen verplicht.

Beste JOS en ANKIE, de plezierige wijze waarop jullie ons steeds hebben geholpen en de goede verzorging die de proefdieren van jullie ontvingen zijn onze experimenten zeer ten goede gekomen.

Beste RUTH, voor de energieke en opgewekte wijze waarop je het vele typewerk steeds voor mij hebt willen verrichten en voor de verzorgde uitvoering van het definitieve manuscript ben ik je erg dankbaar.

Zeer erkentelijk ben ik de Centrale Fotodienst en U, Geachte Heren BOS, BOER en BOEREMA voor de bekwame wijze waarop de diverse foto's werden verzorgd, en U Geachte Heer HEIKENS voor het kundige en nauwgezette tekenen van de verschillende grafieken en schema's.

Lieve NINI, jou en ook de kinderen heb ik door mijn werk veel tijd en aandacht ontnomen die ik jullie had willen geven. Dat je toch ook bij dit werk weer mijn grote steun bent geweest heeft mij dankbaar gestemd.

INHOUD

HOOFDSTUK I

Inleiding	1
---------------------	---

HOOFDSTUK II

Beschrijving van de apparatuur	7
--	---

HOOFDSTUK III

Vergelijking van de gaswisseling in de bubble-oxygenator met die in de levende long	15
--	----

HOOFDSTUK IV

Onderzoekingen in vitro over de gaswisseling in de bubble-oxygenator	21
---	----

HOOFDSTUK V

Enkele aspecten van kunstmatige circulatie	38
--	----

HOOFDSTUK VI

Experimenten met honden	53
A. Donorbloed	53
B. Voorbereidende maatregelen	55
C. Opstelling van het hart-long apparaat	57
D. Thoracotomie en perfusie	59
E. Bepaling en interpretatie van de bloedgaswaarden	66
F. Beschadiging van het bloed	80
G. Heparine-protaminesulfaat titraties	89
H. Overzicht en resultaten	98

HOOFDSTUK VII

Klinische toepassing van extracorporale circulatie; com- binatie met hypothermie	106
---	-----

SUMMARY	110
-------------------	-----

LITERATUUR	120
----------------------	-----

Hoofdstuk I

INLEIDING

De op vele gebieden van de geneeskunde waargenomen wederzijds stimulerende werking van de ontwikkeling van de diagnostiek en die der therapie, is gedurende de laatste vijftien jaren ook op het gebied van de aangeboren en verworven hartgebreken duidelijk aan het licht getreden. Door een meer verfijnde diagnostiek wordt een meer gericht therapeutisch handelen mogelijk; de behoefte aan controle der therapeutische resultaten stelt nieuwe eisen aan het diagnostisch apparaat. Toch bestond er tot voor kort een aanzienlijke achterstand van de therapeutische, i.c. operatieve mogelijkheden ten opzichte van het diagnostisch kunnen. Alleen in die gevallen, waarin tijdens de operatieve ingreep aan het hart de circulatie normaal doorgang kan vinden, alleen bij die afwijkingen dus die zonder visuele controle met een eenvoudige ingreep zijn te corrigeren, kon tot voor weinige jaren intracardiaal worden geopereerd. Vele moeizaam opgespoorde en zorgvuldig gediagnostiseerde hartgebreken, bijvoorbeeld de ventrikelseptumdefecten, bleken niet vatbaar voor operatieve therapie. Om ook deze afwijkingen te corrigeren is het nodig onder direct zicht in een geopend en drooggelegd hart te kunnen opereren. Dit brengt echter met zich mee dat de circulatie, althans de circulatie door het hart, voor enige tijd moet worden stilgelegd.

Afsluiting van de gehele circulatie is echter slechts gedurende korte tijd geoorloofd, daar er spoedig irreversibele veranderingen in verscheidene organen optreden. De toelaatbare afsluitingstijd wordt in eerste instantie bepaald door de duur van de hersenanoxie, die zonder blijvende beschadiging kan worden doorstaan. Algemeen wordt hiervoor bij een lichaamstemperatuur van 37°C een maximum van 3 minuten aangenomen^{143, 89, 79}, hoewel uit verschillende onderzoeken wel blijkt, dat de limiet van de toelaatbare circulatiestilstand afhankelijk is van de methode, die wordt gebruikt om deze tot stand te brengen. Volgens GLEICHMANN et al.⁶⁰, is het toelaat-

bare maximum in de eerste plaats afhankelijk van de kwaliteit van de circulatie onmiddellijk na de afsluiting. Deze onderzoekers menen dan ook dat het mogelijk is bij een lichaamstemperatuur van 37°C de circulatie gedurende 8 minuten te onderbreken zonder dat irreparabele schade wordt aangericht, wanneer maar voor een adequate resuscitatie wordt zorg gedragen. Deze methode lijkt echter vooralsnog een te kleine veiligheidsmarge te hebben om als regel bij de mens te worden toegepast.

Om toch een circulatiestilstand van voldoende duur voor het uitvoeren van intracardiale operaties, op veilige wijze te doen plaats vinden, moet een of ander hulpmiddel te baat worden genomen. Het meest gebruikte hulpmiddel is de geleide hypothermie, het kunstmatige verlagen van de lichaamstemperatuur van de patient. Hierdoor worden de stofwisselingsprocessen zodanig verlangzaamd, dat circulatiestilstand geruime tijd langer kan worden doorstaan dan bij 37°C . Bij deze vorm van hypothermie, die doorgaans door immersie van de patient in koud water wordt te weeg gebracht, wordt tot ongeveer 30°C gekoeld; de toelaatbare circulatiestilstand is dan ongeveer 8 minuten. Aan de eerste experimenten en successen op dit gebied zijn de namen verbonden van BIGELOW⁹, BOEREMA¹³, DELORME³¹ en SWAN¹⁶⁰. Sindsdien is de hypothermie ook in Groningen een zeer waardevol hulpmiddel geworden bij sommige intracardiale operaties (bijvoorbeeld atriumseptumdefecten en pulmonaalstenosen). Voor de uitvoering van een aantal andere operaties voldoet deze methode echter niet. In de eerste plaats is dikwijls, bijvoorbeeld voor het sluiten van een ventrikelseptumdefect, meer tijd nodig dan de beschikbare 8 minuten en ten tweede treedt zeer gemakkelijk ventrikelfibrilleren op, dat onder deze omstandigheden moeilijk is op te heffen.

Om ook deze ingrepen mogelijk te maken moet men of zijn toevlucht nemen tot diepe hypothermie (circulatiekoeling volgens DREW⁴⁰), of alleen de circulatie door het hart stilleggen en die door de rest van het lichaam op kunstmatige wijze tijdelijk instandhouden. De voortstuwende werking van het hart moet dan door pompen worden overgenomen, waarvoor het bloed door een extracorporaal circuit moet worden geleid. Wordt alleen het hart buiten de circulatie gesloten, dan kunnen de eigen longen van de patient voor de gaswisseling zorgdragen. Dit brengt echter tamelijk ingewikkelde canu-

laties met zich mee. Daarom hebben de meeste onderzoekers er de voorkeur aan gegeven ook de longcirculatie uit te schakelen en de gaswisseling buiten het lichaam in een voor dit doel geconstrueerd apparaat (oxygenator), te doen plaats vinden. Zo ontstonden de hart-long apparaten, waarvan een groot aantal typen in de experimentele laboratoria is ontwikkeld. Verscheidene hiervan zijn en worden ook klinisch toegepast. Bij gebruik van een goed werkend hart-long apparaat is het mogelijk op veilige wijze de circulatie door de hartholten te onderbreken voor bijkans iedere door de operateur gewenste periode. De circulatie door het lichaam wordt door het hart-long apparaat onderhouden, waarbij via de coronair en bronchiaal arteriën ook aan de behoeften van hart en longen kan worden voldaan.

De ontwikkeling van practisch bruikbare hart-long apparaten is geruime tijd tegengehouden door de hoge eisen die men aan het systeem stelde. Men meende dat het minuutvolume van de kunstmatige circulatie ongeveer gelijk moest zijn aan het basale hart-minuutvolume van de patient. Alleen GIBBON^{57, 116} slaagde er in een klinisch bruikbaar apparaat te ontwikkelen dat aan deze eis voldeed. Een grote stap vooruit was de ontdekking van ANDREASEN en WATSON⁵ dat doorstroming met een veel kleiner minuutvolume geruime tijd kan worden verdragen, zonder dat irreversibele beschadigingen ontstaan. LILLEHEI bracht als eerste dit zogenaamde "low flow" principe in practijk; eerst bij de "controlled cross circulation"⁹⁸ en later bij een hart-long apparaat¹⁰⁰. Sindsdien heeft de ontwikkeling van hart-long apparaten een stormachtig verloop gehad en vele centra werken momenteel met een apparaat van eigen ontwerp. Voor een systematisch overzicht hiervan zij verwezen naar de dissertatie van HOMAN VAN DER HEIDE⁶⁸.

In het Groningse thoraxcentrum werd de openhartchirurgie begonnen met behulp van hypothermie (immersiekoeling volgens SWAN¹⁶⁰). Ondertussen werd in het experimentele laboratorium gewerkt aan de ontwikkeling van een methode voor circulatiekoeling zonder gebruikmaking van anticoagulantia⁶⁷. Toen deze proevenreeks nagenoeg voltooid was, verscheen de publicatie van LILLEHEI¹⁰⁰ waarin het voornamelijk door DEWALL ontwikkelde hart-long apparaat, werd beschreven. De constructie van dit apparaat leek zo eenvoudig en de vooruitzichten van de toepassing er van zo veel-

belovend, dat besloten werd over te gaan tot reproductie van dit apparaat en tot een proevenreeks om dit systeem op zijn merites te onderzoeken.

Hiertoe werden zowel in vitro als in vivo proeven verricht. Bij de laatsten werd het apparaat aanvankelijk, in navolging van CLARK¹⁹, in de circulatie van honden geschakeld, zonder dat de thorax werd geopend. Met deze tamelijk eenvoudige experimenten zonder uitgebreide chirurgische manipulaties, kon enig inzicht worden verkregen in de doelmatigheid van de apparatuur. Nadat verschillende problemen op deze wijze waren opgelost, werd er bij de hondeprouwen toe overgegaan ook de thorax te openen. Veneus bloed werd aan de hond onttrokken via canules in de beide venae cavae; het geoxygeneerde bloed werd teruggevoerd via een grote arterie. In het begin werden de venae cavae nog niet afgesloten, zodat een partiële omleiding van de bloedstroom door hart en longen, werd bereikt. Bij latere experimenten werd van de partiële omleiding ook overgegaan op totale omleiding, waartoe teugels om de gecanuleerde venae cavae werden dichtgetrokken. Ondertussen werd de apparatuur steeds verbeterd op geleide van eigen ervaringen en gegevens uit de literatuur, tot tenslotte de in hoofdstuk II beschreven, alleszins bevredigend werkende constructie tot stand kwam.

In de loop van deze proevenserie bleek evenwel ook, dat het bezit van een goed functionerend hart-long apparaat alleen niet voldoende is. Even belangrijk is de aanwezigheid van een team met een grondige kennis van de apparatuur, vooral ook van de minder goede eigenschappen ervan en van de mogelijke storingen. Verder zijn voor het welslagen van de proef, c.q. de behandeling van de patient van groot belang de operatietechniek, de anaesthesie en de chemische bewaking. De laatste bestaat uit het verrichten van een aantal bepalingen (zuurstofverzadiging, pH, totaal koolzuurgehalte, natrium, kalium en haemolysepercentage) in met korte tussenpozen genomen arteriële en veneuze bloedmonsters. Op grond van deze bepalingen en van de continue waarneming van de arteriële en de veneuze bloeddruk, het electrocardiogram en het electro-encephalogram kan men zich een beeld vormen van de toestand van de patient en de toereikendheid van de perfusie. De eventueel noodzakelijke correcties kunnen dan op geleide van dit beeld, snel en adequaat worden aangebracht.

Nadat de betrouwbaarheid van apparatuur en werkwijze met een serie hondeprouven duidelijk was aangetoond, werd besloten tot klinische toepassing. Op 24 mei 1957 slaagde EERLAND⁴⁷, als eerste in Nederland, er in met behulp van deze hart-long apparatuur een openhartoperatie met goed succes uit te voeren. Voor een volledig verslag van deze en volgende toepassingen bij de mens, zij wederom verwezen naar HOMAN VAN DER HEIDE⁶⁸.

In dit proefschrift wordt allereerst beschreven hoe het hart-long apparaat is opgebouwd en functioneert (hoofdstuk II). Dan volgt een theoretische beschouwing over de gaswisseling in een kunstmatige oxygenator (hoofdstuk III) en de beschrijving van een aantal gaswisselingsproeven in vitro, uitgevoerd om meer inzicht te verkrijgen in de werkwijze van de bubble-oxygenator en om te komen tot enkele eenvoudige regels voor de instelling van de apparatuur bij de proeven in vivo (hoofdstuk IV). Na de gaswisselingsproblemen komen dan in hoofdstuk V, enkele circulatorische vraagstukken aan de orde. Hierbij staat, naast de bespreking van enkele methoden om de kunstmatige circulatie uit te voeren, de handhaving van een zo constant mogelijke arteriële en veneuze bloeddruk op de voorgrond. In hoofdstuk VI worden de experimenten met honden besproken, waarbij een experiment uitvoerig wordt beschreven en verder speciale aandacht wordt geschonken aan het donorbloed, de bepaling en interpretatie van de bloedgaswaarden, de beschadiging van het bloed en enige stollingsvraagstukken. Enkele problemen van de klinische toepassing van de extracorporale circulatie worden in hoofdstuk VII aangeroerd. Ook wordt dan de momenteel heersende tendens besproken, om aan schijfoxygenatoren de voorkeur te geven boven de beschreven bubble-oxygenator.

In verband met dit laatst genoemde feit is het misschien goed reeds hier op te merken, dat de betekenis van de in deze dissertatie beschreven onderzoeken niet uitsluitend of ook maar in hoofdzaak wordt bepaald door de opgang die het hart-long apparaat van Lillehei-DeWall in de klinische praktijk maakt. Ook wanneer deze apparatuur geen verdere klinische toepassing zou vinden, lijkt de verwachting gewettigd dat de hier beschreven methodiek voor het in vitro testen van oxygenatoren (IV), de gegeven beschouwingen over de werkwijze van oxygenatoren (III) en over het instandhouden van een voldoende circulatie door alle vitale organen met behulp van

een mechanische pomp (V), alsmede de vele biologische aspecten van het gebruik van een hart-long apparaat van welke constructie dan ook (VI), voor verdere onderzoeken op het gebied van de extra-corporale circulatie hun waarde zullen behouden.

Hoofdstuk II

BESCHRIJVING VAN DE APPARATUUR

Het in Groningen gebruikte hart-long apparaat is gebouwd naar het voorbeeld van de bubble-oxygenator van Lillehei-DeWall, waarvan het eerste model in 1956 werd beschreven ¹⁰⁰. Het apparaat omvat behalve de pompen, 4 hoofdonderdelen n.l. een oxygenator, een ontschuimer (debubbler), een spiraalvormig reservoir (helix) en een intracardiaal afzuigsysteem. Deze onderdelen bestaan uit doorzichtige slangen van polyvinylchloride* (PVC) welke een zeer glad inwendig oppervlak hebben. Alle verbidingsstukken zijn gemaakt van perspex of van roestvrij staal**, waarbij voor zeer gladde overgangen werd gezorgd, opdat zo min mogelijk turbulentie in de bloedstroom zal ontstaan. In de twee vingerpompen*** die zorgen voor de toe- en afvoer van het bloed, en in die van het intracardiale afzuigsysteem**** liggen slangen van natuurrubber. Zowel de opbouw van het apparaat uit de verschillende onderdelen als deze onderdelen zelf, hebben tijdens de hiermee uitgevoerde experimenten verschillende wijzigingen ondergaan. Een overzicht van dit ontwikkelingsverloop wordt in het laatste deel van dit hoofdstuk gegeven. Eerst volgt nu een beschrijving van de apparatuur zoals deze bij de laatste series hondeproeven en bij de onderzoeken van hoofdstuk IV werd gebruikt. Deze opstelling wordt bij de beschrijving van het ontwikkelingsverloop, apparaat D genoemd.

Een schematisch overzicht van deze opstelling is in fig. 1 weergegeven. Twee PVC canules (1) liggen respectievelijk in de vena cava superior en inferior. Deze canules zijn door middel van een Y-stuk verbonden met de afvoerslang, die naar de veneuze pomp (I) leidt. In de veneuze afvoerslang mondt de slang van een transfusieset uit, ter-

* Mayon Plastics, Hopkins, Minnesota, U.S.A.

** Phelan Manufacturing Corp., Minneapolis, Minnesota, U.S.A.

*** Model T-6S Cross Circulation Unit (2000 c.c. capacity) Sigmamotor Inc., Middleport, N.Y., U.S.A.

**** Model T-6S Coronary Sinus Return Pump (2000 c.c. capacity) Sigmamotor Inc., Middleport, N.Y., U.S.A.

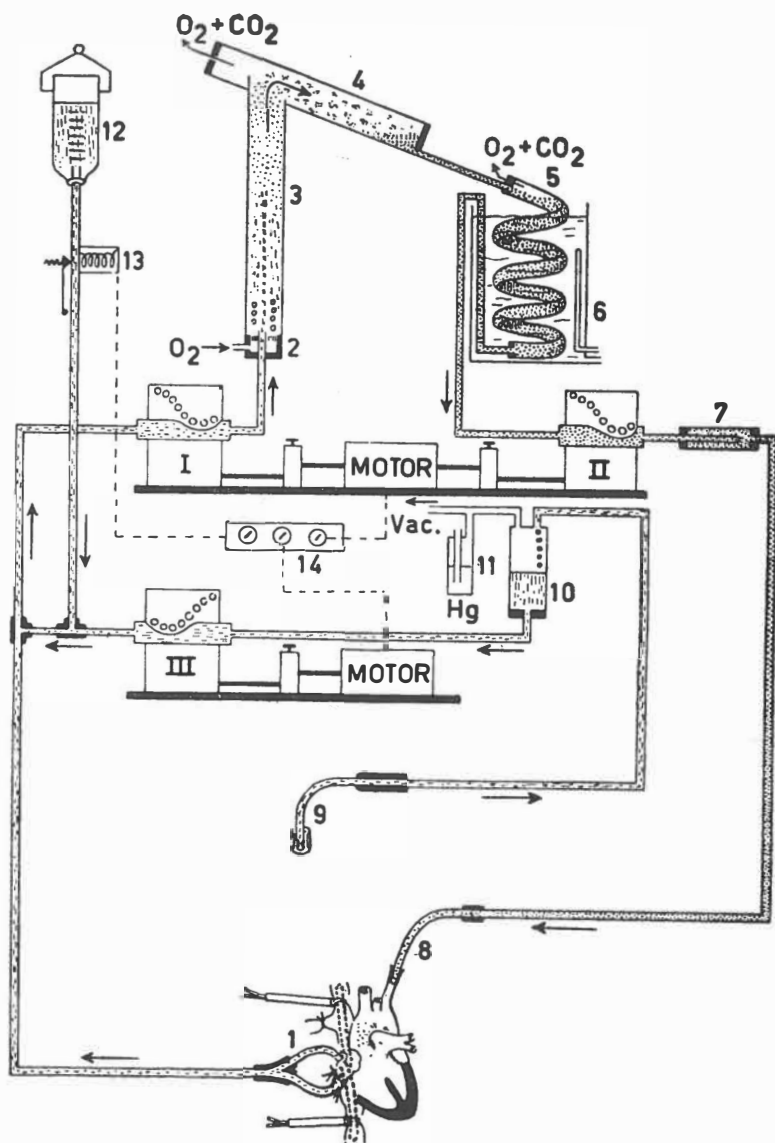


Fig. 1. Schematisch overzicht van het gebruikte hart-long apparaat.
(directe afzuiging van het bloed uit de venae cavae).

- | | | |
|-----------------------|---|---------------------------|
| 1. Vena cava canules | 7. Bloedfilter | 11. Kwik-ventiel |
| 2. Zuurstofverstuiver | 8. Arteriële canule | 12. Transfusiefles |
| 3. Oxygenator | 9. Metalen zuigbuisje | 13. Relais |
| 4. Ontschuimer | 10. Reservoir van het intracardiale afzuigstelsel | 14. Schakelbord |
| 5. Helix | | I, II, III Sigma-vierpomp |
| 6. Waterbad | | |

wijlook het bloedafkomstig van het intracardiale afzuigstelsel hierin wordt teruggevoerd. De veneuze pomp voert het bloed naar de oxygenator (3). Deze bestaat uit een verticaal staande PVC slang waar onderin een cilindervormig kamertje, de zuurstofverstuiver (2), is gemonteerd. In het centrum van deze zuurstofverstuiver loopt een buisje dat even boven de deksel uitmondt en waardoor het veneuze bloed in de oxygenatorbuis omhoog wordt gepompt. Rondom dit centrale buisje voor de bloedtoevoer is de deksel voorzien van 72 perforaties met een inwendige diameter van 0.5 mm elk.

De zuurstof bereikt via een rotameter de zuurstofverstuiver en komt door de perforaties in de deksel als bellen in het bloed. In de oxygenatorbuis vindt de gaswisseling plaats. Het bloed / gas mengsel loopt aan de top van de oxygenator over in een dikkere buis, de ontschuimer (4), die onder een hoek van ongeveer 45° naar beneden is gericht. De meeste bellen worden hierin tot verdwijnen gebracht door een vluchtig contact met de niet toxische siliconenpasta* waarmee de binnenwand van de ontschuimer dun is bestreken. Overmaat zuurstof en koolzuur ontwijken via de top van de ontschuimer.

Het geoxygeneerde en grotendeels ontschumde bloed stroomt nu via een verbindingsslangetje in de helix (5), waarvan de eerste 30-40 cm ook zijn gesiliconeerd en die een open verbinding met de buitenlucht heeft. De helix staat in een waterbad (6), dat constant op een temperatuur van 40° C wordt gehouden.

In zulk een spiraalvormig gewonden buis treedt een laminaire stroom op in die zin, dat het bloed dat nog een overmaat gas bevat een laag tegen de bovenwand van de buis vormt. Eventueel vrijkomende gasbelletjes vloeien samen en stijgen langs de wand omhoog. Het zwaardere bloed, bevrijd van overmaat gas, scheidt zich af en stroomt aan de onderwand van de helix naar beneden. Zolang er in het verloop van de helix nog bloed van twee dichtheden aanwezig is, zal deze scheiding van de stroom in twee lagen voortduren.

De arteriële pomp (II) voert het bloed van het onder einde van de helix via het filter (7) naar een grote arterie van het proefdier terug. Bij de hondproeven werd voor deze arteriële toevoer steeds de arteria carotis dextra gebruikt. Het filter bestaat uit een 15 cm lang nylonzakje met een maaswijdte van 0,21 mm en een opper-

* Antifoam A Compound, Dow Corning Corporation, Midland, Michigan, U.S.A.

Verder behoort bij het hart-long apparaat nog een intracardiaal afzuigsysteem. Uit het geopende hart wordt het bloed met een speciaal zuigbuisje (9) weggezogen en opgevangen in een gesiliconeerd vat (10), waarin een onderdruk van 6 cm Hg door middel van een waterstraalpomp wordt onderhouden. Uit dit vat wordt het opgevangen bloed door een 3e vingerpomp (III) in de veneuze lijn gebracht.

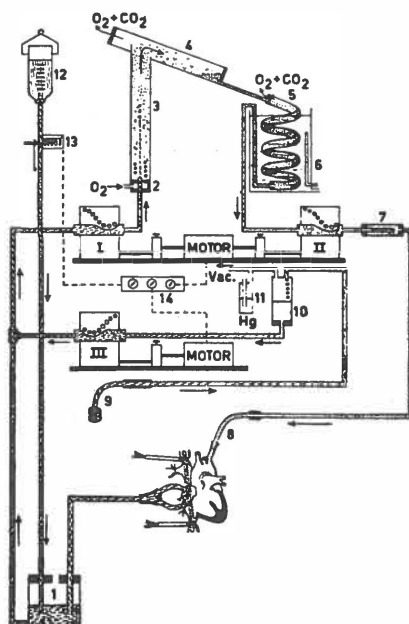


Fig. 4. Schematisch overzicht van het hart-long apparaat. (afvoer van het bloed uit de venae cavae door heveldrainage)

- | | | |
|-----------------------|---|--|
| 1. Veneus reservoir | 7. Bloedfilter | 11. Kwik-ventiel |
| 2. Zuurstofverstuiver | 8. Arteriële canule | 12. Transfusiefles |
| 3. Oxygenator | 9. Metalen zuigbuis | 13. Relais |
| 4. Ontschuimer | 10. Reservoir van het intracardiale af-zigstelsysteem | 14. Schakelbord I, II, III. Sigma-vingerpompen |
| 5. Helix | | |
| 6. Waterbad | | |

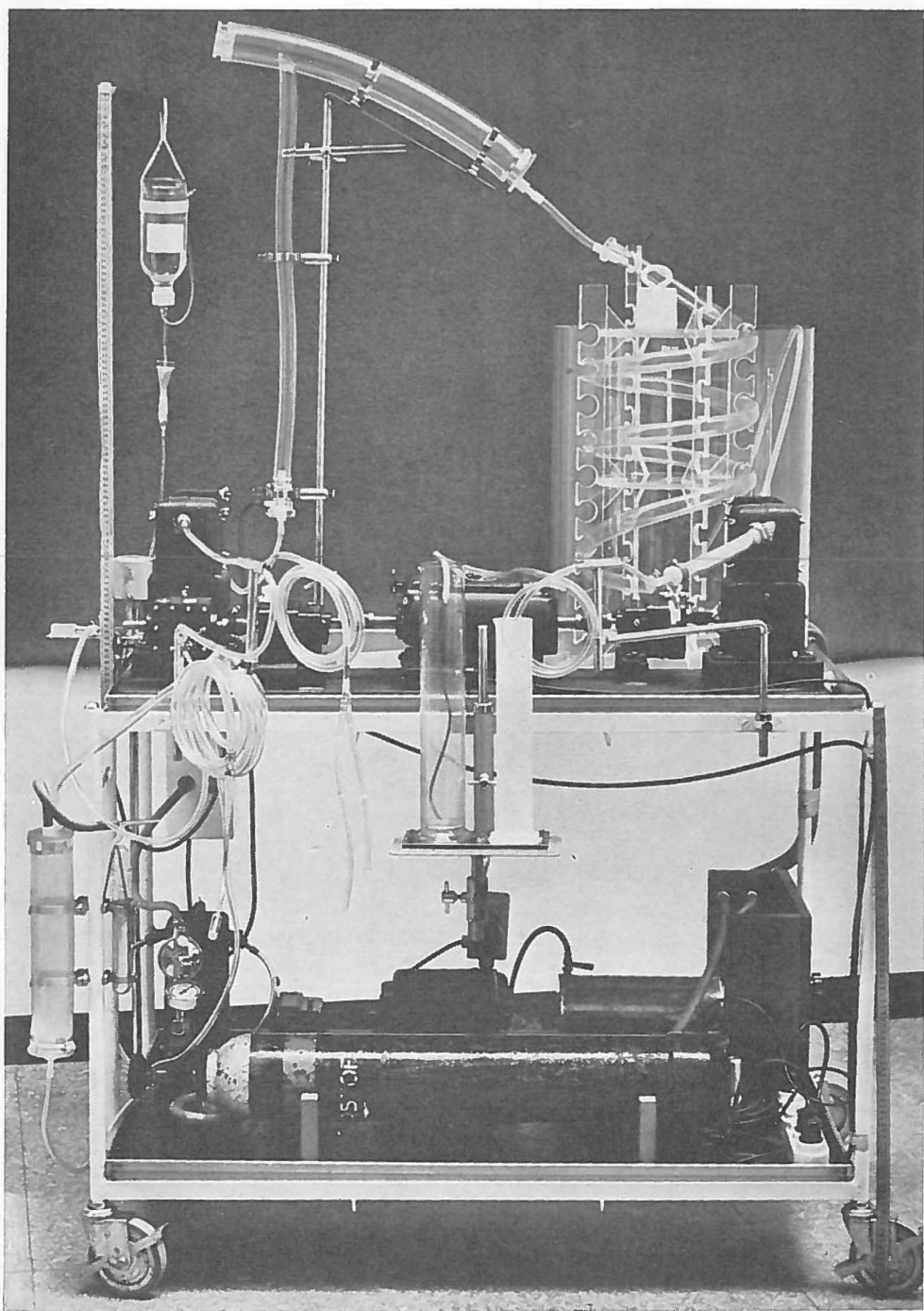


Fig. 2. Hart-long apparaat gereed voor gebruik.

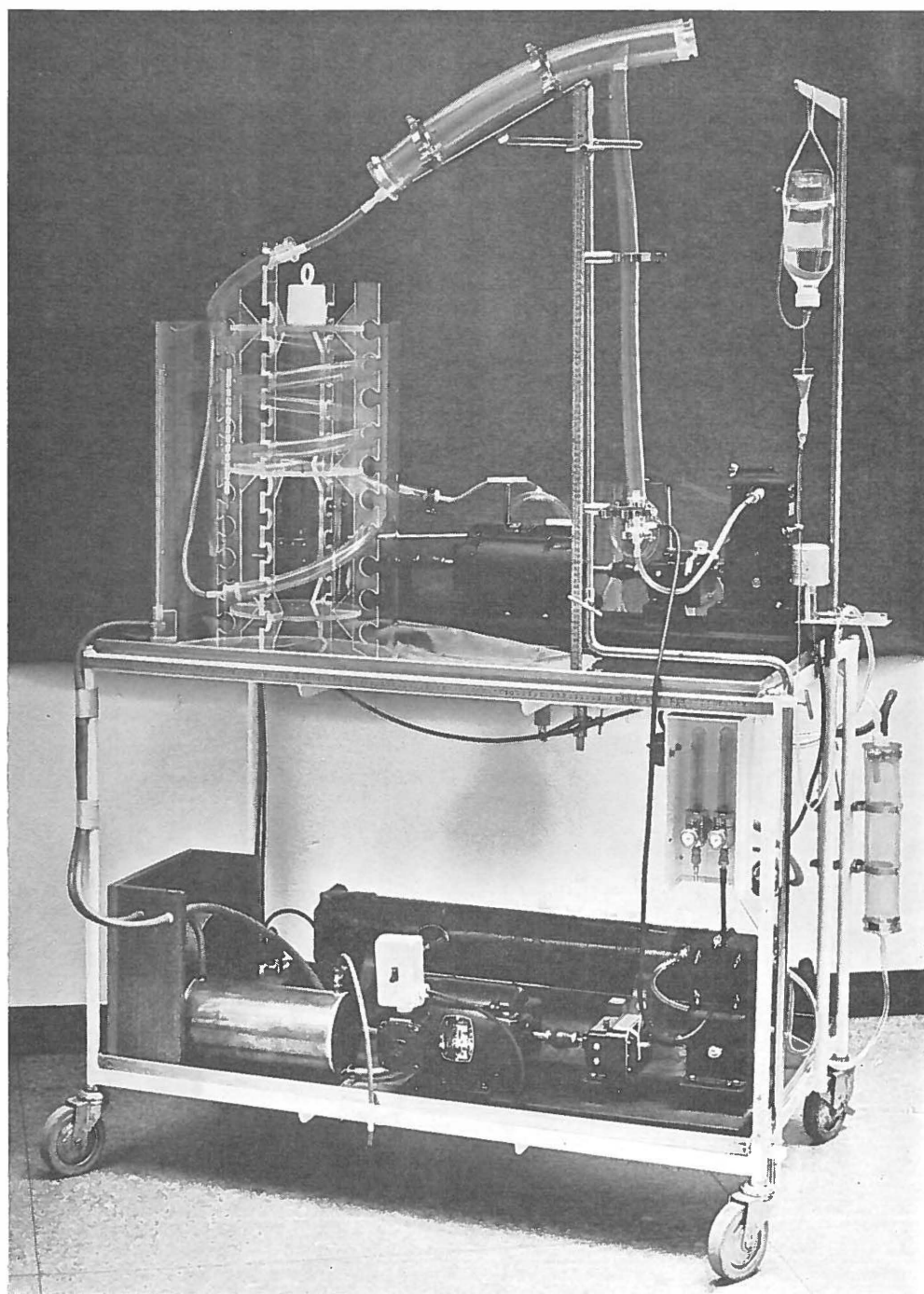


Fig. 3. Apparaat van fig. 2 van de andere zijde gezien

De gehele apparatuur is gemonteerd op een rijdbaar statief* waarop ook de zuurstofcilinders en een inrichting voor de circulatie en thermoregulatie van het waterbad, een plaats vinden. De fig. 2 en 3 tonen het hart-long apparaat gereed voor gebruik.

In latere experimenten werd de directe afzuiging van het bloed uit de venae cavae verlaten en werd overgegaan op een afvoer door middel van de zwaartekracht (fig. 4). Hiertoe werd een reservoir in de veneuze lijn gevoegd dat in open verbinding met de buitenlucht staat. Uit de venae cavae stroomt het bloed nu door hevelwerking in het veneuze reservoir, vanwaar de veneuze pomp het weer naar de oxygenator stuwt. Het transfusiebloed kan nu in het reservoir worden geleid. De maten van de verschillende onderdelen worden gegeven in tabel I.

Tabel I. Maten van de verschillende PVC slangen waaruit het hart-long apparaat is opgebouwd.

Onderdeel	Inwendige diameter in inches	Wanddikte in inches	Lengte in cm
toe- en afvoerslangen	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{16}$	150
oxygenator	1	$\frac{1}{8}$	80
ontschuimer	2	$\frac{1}{4}$	65
helix	1	$\frac{1}{8}$	325
verbinding ontschuimer-helix	$\frac{3}{8}$	$\frac{3}{32}$	17
veneus reservoir	2	$\frac{1}{4}$	35
filterhuis	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{32}$	20
rubber pompslangen	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{8}$	20
intracardiaal afzuigsysteem			
reservoir	2	$\frac{1}{4}$	35
slang	$\frac{3}{8}$	$\frac{3}{32}$	200

Het apparaat heeft verschillende stadia doorlopen voordat de bovenbeschreven uitvoering was bereikt. Onmiddellijk nadat de beschrijving van het oorspronkelijke apparaat van Lillehei-DeWall was gepubliceerd¹⁰⁰, werd dit in ons laboratorium met eenvoudige middelen nagebouwd. Hierbij werd gebruik gemaakt van een eenvoudige vingerpomp die tevens bij experimenten op het gebied van circulatiekoeling in gebruik was. Door deze ene pomp werden twee slangen geleid, waarvan de ene diende voor het afzuigen van het veneuze bloed uit het proefdier en de andere voor het terugvoeren van het geoxygeneerde bloed. Deze twee bloedstromen konden aan

* Gemaakt door A. Venema, Medische en Technische Instrumenten, Groningen.

elkaar gelijk worden gemaakt door de pompslangen door middel van „adapters” (JONES ⁷⁵), meer of minder in de lengte richting te rekken. De oxygenator (mixing tube, zie fig. 5) bestond uit een verticaal staande PVC slang met onderin een zuurstofverstuiver, die

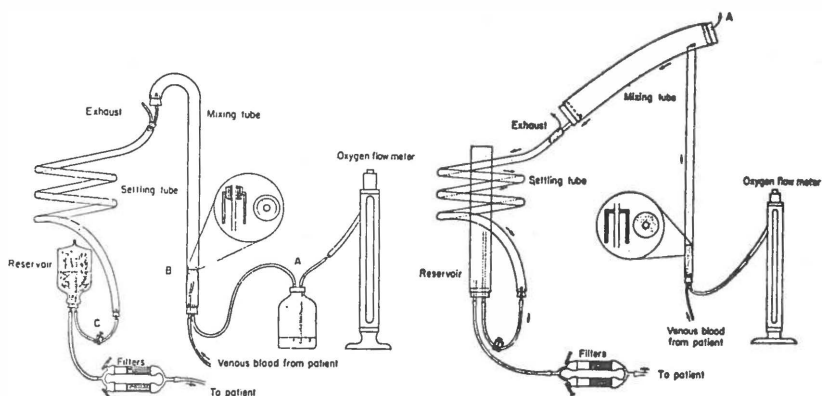


Fig. 5 en 6. Schematisch overzicht van twee voorstadia van de gebruikte apparatuur (verklaring in de tekst)

was voorzien van ongeveer 200 perforaties met een inwendige diameter van 0,5 mm elk. Het bovenste deel van de oxygenatorbuis was omgebogen en diende als ontschuimer. Vandaar leidde een verbindingsslangetje naar de helix (settling tube) die door een ontluuchtingsslangetje in open verbinding met de buitenlucht stond. Het ondereinde van de helix was door middel van een stukje slang verbonden met een centraal reservoir, dat bij ons bestond uit een gesiliconeerde transfusiefles van 1 liter inhoud. Van dit centrale reservoir af leidde weer een PVC slang via een bloedfilter en de pomp naar het proefdier.

Aangezien met het als ontschuimer dienst doende omgebogen bovenstuk van de oxygenatorbuis onvoldoende ontschuiming werd verkregen, werd overgegaan op een verticaal staande oxygenatorbuis waarvan het bovenste uitmondde in een aparte ontschuimer. Deze ontschuimer bestond uit een PVC slang met een grotere inwendige diameter, die onder een hoek van ongeveer 45° naar beneden was gericht. Koolzuur en overmaat zuurstof konden via het bovenste van de ontschuimer ontspannen. Met deze opstelling (apparaat A) werden de eerste hondeprouven verricht.

Al spoedig bleek de gesiliconeerde fles als centraal reservoir niet te bevallen. Door de kleine diameter van de mond van de fles konden de doorlaatopeningen voor bloed en ontluchting namelijk niet voldoende breed worden gemaakt. Voor de fles kwam daarom een PVC slang met een grote inwendige diameter, in de plaats. Om deze slang heen werd een cilindervormig waterbad gemonteerd, zodat de temperatuur van het bloed in het centrale reservoir kon worden geregeld. Verder werd de enkelvoudige Sigma-pomp nog vervangen door een tweehoofdige. De opbouw van het apparaat (apparaat B) was toen in principe zoals weergegeven door DEWALL et al.³⁴ (zie fig. 6).

Na het bezoek van enige leden van ons team aan Parijs werd in navolging van DUBOST overgegaan op een zogenaamd dubbelsysteem, bestaande uit twee parallel geschakelde oxygenator- en ontschuimerbuizen, die door een Y-stuk waren verbonden met 1 helix (apparaat C, zie fig. 7). Met dit apparaat, later uitvoerig beschreven door

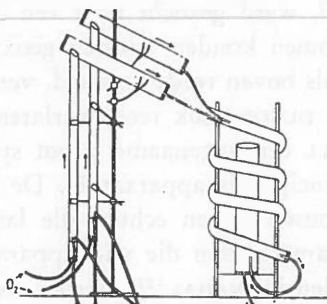


Fig. 7. Oxygenator, dubbelsysteem volgens Dubost

LENFANT et al.⁹⁶, kon per minuut meer bloed worden geoxygeneerd dan met de voorgaande apparaten. Een bezwaar was echter dat het voor een gelijke verdeling van de bloedstroom over de twee oxygenatorbuizen nodig bleek om de bloedstroom vóór de veneuze pomp reeds te splitsen. In de veneuze pomp lagen dus twee slangen die gelijke minuutvolumina moesten leveren. Hiervoor was het nodig de rekking van de pompslangen steeds opnieuw in te stellen, op de wijze zoals boven reeds is vermeld. Een ander bezwaar was dat het grotere vulvolume van dit systeem een grotere hoeveelheid donorbloed eiste. En daar wij in het begin van onze proevenreeks niet met grote

minuutvolumina werkten, stonden tegenover deze bezwaren eigenlijk geen voordelen, zodat werd teruggekeerd tot het enkele systeem, beschreven als apparaat B.

Aan de opbouw van dit apparaat werden in het verloop van de proevenreeks natuurlijk nog verschillende kleine wijzigingen en uitbreidingen aangebracht. Zo werd het apparaat o.a. aangevuld met een intracardiaal afzuigsysteem. Een essentiële verandering ontstond echter pas toen in navolging van DEWALL³⁴ het aantal perforaties in de deksel van de zuurstofverstuiver werd verminderd tot 72. Gelijktijdig hiermee werd het centrale reservoir, dat eigenlijk weinig voordelen had, afgeschaft. Daar hierdoor ook de tot dusver gebruikte methode voor het opwarmen van het bloed verviel, werd de helix toen in zijn geheel in een waterbad geplaatst. De opbouw die na deze laatste wijzigingen ontstond (apparaat D), is in de aanvang van dit hoofdstuk reeds uitvoerig beschreven.

Toen dit apparaat voor betrekkelijk kleine minuutvolumina (800-1000 ml) goed beviel, werd gezocht naar een constructie waarmee ook grotere bloedstromen konden worden geoxygeneerd. Het dubbele systeem had, zoals boven reeds vermeld, verschillende bezwaren en was intussen door DUBOST ook reeds verlaten. Derhalve werd in navolging van DEWALL een zogenaamd groot systeem samengesteld, volgens hetzelfde principe als apparaat D. De slangen waaruit dit systeem werd opgebouwd waren echter alle langer en hadden een grotere inwendige diameter dan die van apparaat D. De juiste afmetingen zijn te vinden bij NAHAS¹²¹. Verder werden de twee hoofden van de Sigma-pomp vervangen door andere*, waar slangen met een grotere inwendige diameter in konden worden gebruikt. Voor dit pompensysteem kwam later een nieuwe tweehoofdige Sigma-vingerpomp** in de plaats, waarin slangen werden gebruikt die behalve een grote inwendige diameter ook een grotere lengte hadden.

* Model T-6S Cross Circulation Unit (4500 c.c. capacity) Sigmamotor Inc., Middleport, N.Y., U.S.A.

** Model TM-1 Cross Circulation Unit (8000 c.c. capacity) Sigmamotor Inc., Middleport, N.Y., U.S.A.

Hoofdstuk III

VERGELIJKING VAN DE GASWISSELING IN DE BUBBLE-OXYGENATOR MET DIE IN DE LEVENDE LONG

De gaswisseling via het scheidingsvlak tussen een gas en een vloeistof vindt uitsluitend plaats door diffusie en wordt bepaald door de

vergelijking
$$Q = K \frac{C_1 - C_2}{d} O \cdot t,$$

- waarin Q = het aantal mMol gas dat diffundeert,
 $C_1 - C_2$ = het verschil in concentratie, uitgedrukt in mMol/ml,
 O = het diffusie-oppervlak in cm^2 ,
 d = de diffusieweg in cm,
 t = de contacttijd in sec,
 K = een constante die is uitgedrukt in $\text{cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ en die van vele factoren, vooral van de aard van het scheidingsvlak, afhangt.

Bij de normale levende long kan, ook bij inspanning, enkel door diffusie aan de behoeften van het lichaam worden voldaan (KROGH⁹³). Een oxygenator is evenwel veel minder efficient, zodat het al moeilijk is er een te ontwikkelen die wat betreft de gaswisseling aan de basale behoeften van het lichaam kan voldoen. Bovendien brengt een oxygenator problemen met zich mee wat betreft de beschadiging van het bloed en de grootte van het vulvolume. De factoren die de gaswisseling in de oxygenator bepalen zullen in dit hoofdstuk worden besproken in vergelijking met de levende long.

Daar de zuurstof in het bloed voornamelijk wordt getransporteerd gebonden aan haemoglobine in de erythrocyt, wordt de diffusieweg in de levende long gevormd door alveolairwand, capillairmembraan, een laagje plasma en de weg in de erythrocyt. De binding van zuurstof met haemoglobine verloopt zo snel, dat de hiervoor benodigde tijd wel mag worden verwaarloosd. Dit geldt echter niet voor de diffusieweg in de erythrocyt. Dit stuk van de door de zuurstof af te

leggen weg vergt in de levende long zelfs het grootste deel van de totale diffusietijd (THEWS¹⁶¹). In de bubble-oxygenator volgens Lillehei en DeWall wordt zuurstof gedispergeerd in bloed. Er bestaat dus een direct contact tussen de zuurstofbellen en het bloed waar ze doorheen borrelen. Hoewel dus geen scheidende membranen aanwezig zijn, is de diffusieweg hier toch vele malen langer dan in de levende long. De gasbellen worden namelijk gescheiden door wanden van bloed, die vele malen dikker zijn dan één erythrocyt. Alleen het plasma en de erythrocyten die aan het scheidingsvlak liggen zijn direct aan de zuurstof blootgesteld. Voor de erythrocyten die niet aan, of zeer dicht bij, het grensvlak liggen is de weg door het plasma te lang in verhouding tot de tijd die in de oxygenator wordt doorgebracht, zodat deze dieper liggende lagen relatief hypoxisch blijven.

Ook wat betreft het diffusie-oppervlak zijn in de oxygenator de verhoudingen ongunstiger dan in de levende long. Van de laatste wordt de oppervlakte waar gaswisseling mogelijk is, opgegeven tussen 20 en 200 m² (ROSSIER et al.¹⁴⁶). Het diffusie-oppervlak van de bubble-oxygenator is natuurlijk moeilijk te bepalen maar is zeker aanzienlijk kleiner, daar de gasbellen groter zijn dan de alveolen en de inhoud van de oxygenator kleiner is dan die van de levende long.

Wat de twee tot nu toe genoemde factoren betreft, kan in een bubble-oxygenator van bepaalde afmetingen de weg worden verkort en het oppervlak worden vergroot door bij dezelfde hoeveelheid bloed in de oxygenator de afmetingen van de gasbellen te verkleinen. Dit zou mogelijk zijn door een zuurstofverstuiver met kleinere gaatjes te gebruiken. Volgens MAIER¹⁰⁶ zijn bij een zeer kleine gasstroom de afmetingen van de belletjes ongeveer evenredig met de derdemachts wortel uit de straal van de gaatjes in de zuurstofverstuiver. Dit geldt evenwel niet voor onze apparatuur, daar hierbij met vrij grote gasstromen wordt gewerkt. Wel kan echter uit deze onderzoeken van MAIER worden geconcludeerd, dat de gaatjes in de zuurstofverstuiver aanzienlijk kleiner moeten worden gemaakt om enig effect op de grootte van de belletjes te verkrijgen. Op een bezwaar, dat aan het gebruik van zeer kleine gaatjes is verbonden, zal hieronder nog nader worden teruggekomen. Kleine belletjes zelf hebben echter ook bezwaren, daar na de oxygenatie het bloed weer van de gasbellen moet

worden bevrijd en gebleken is dat kleine belletjes de ontschuiming sterk bemoeilijken.

In tegenstelling tot bij de levende long bestaat er bij de oxygenator nog een factor die de diffusieweg kan verkleinen, namelijk de turbulentie in de vloeistofphase (GIMBEL ⁵⁹). Hoe sterker deze is, hoe meer bloed per tijdseenheid in direct contact met de gasbellen komt. Van invloed op de turbulentie zijn zowel de vorm van de zuurstofverstuiver, de druk waarmee het gas in het bloed spuit, als de grootte van de gas- en bloedstroom. De turbulentie mag evenwel niet te sterk zijn, in verband met een beschadigende invloed op het bloed. GOTT ⁶¹ heeft aangetoond dat de mate van haemolyse sterk wordt beïnvloed door de vorm van de zuurstofverstuiver. Zo bleek de plaats van binnenkomst van bloed en zuurstof in de oxygenator van groot belang. Ook erg kleine gaatjes en een hoge druk waaronder het gas in het bloed spuit, bleken sterk haemolyserend te werken. Bij een optimale gaatjesgrootte hoort dus een zodanig aantal, dat geen te grote drukgradient over de zuurstofverstuiver optreedt. DEWALL ³⁶ geeft op, dat tot een zuurstofstroom van 12 l/min, de druk om de weerstand van de verstuiver te overwinnen niet meer dan enkele millimeters Hg mag bedragen. In een oxygenator met constante gaatjesgrootte en -aantal kan de gasstroom nog worden gevarieerd. Dit heeft zowel invloed op de bellengrootte als op de turbulentie. Door veranderingen in de gasstroom kan zodoende in één bubble-oxygenator voor verschillende bloedstromen een voldoende oxygenatie worden bereikt. Voor iedere bloedstroom moet dan worden gezocht naar de kleinste gasstroom die nog net een voldoende gaswisseling waarborgt, daar de haemolyse lineair toeneemt met de grootte van de gasstroom (BÜCHERL ¹⁸).

Bij een toename van de gas- en/of bloedstroom die door de oxygenator wordt geleid, moet worden bedacht dat hierdoor de passage-tijd, dat is de gemiddelde verblijfsduur van het bloed in de oxygenator, wordt verkort. Dit zou ook de contacttijd, dat is de gemiddelde verblijfsduur van de erythrocyten in plasma met een hoge zuurstofspanning — dus in plasma dat zich aan het grensvlak met de gasfase bevindt of juist heeft bevonden — kunnen verkorten. In de levende long is de laag bloed in de capillairen slechts ongeveer een erythrocyt dik; de contacttijd is dus bijna gelijk aan de passage-tijd. Deze bedraagt 0.25-1 sec (ROUGHTON ¹⁴⁷) en is voldoende om de

erythrocyten bijkans volledig met zuurstof te verzadigen. In een oxygenator bevindt zich een erythrocyt het ene ogenblik in zuurstofrijk plasma, dus in de nabijheid van het bloed / gas grensvlak of in een plasmastroom, die juist van het grensvlak weg de diepte inwervelt; een moment later is hij weer omgeven door plasma met een veel lagere zuurstofspanning, waaruit geen zuurstof meer kan worden opgenomen. De tijd, die een erythrocyt achtereen doorbrengt in zuurstofrijk plasma kan te kort zijn om zijn haemoglobinelading volledig te oxygeneren. Tijdens de passage door de oxygenator komt dezelfde erythrocyt evenwel verscheidene malen, afhankelijk van passagetijd en turbulentie, in contact met zuurstofrijk plasma; de totale tijd beschikbaar voor oxygenatie neemt hierdoor aanmerkelijk toe. Na een korte tijd is echter een deel van de erythrocyten reeds volledig met zuurstof verzadigd en dit deel neemt toe met de duur van de aanwezigheid van het bloed in de oxygenator. Zodra er volledig verzadigde erythrocyten in het bloed aanwezig zijn, zal ook een deel van het zuurstofrijke plasma worden ingenomen door erythrocyten, die geen zuurstof meer kunnen opnemen. Aan een deel van het contactoppervlak tussen erythrocyten en zuurstofrijk plasma vindt dus geen gaswisseling meer plaats. Er treedt een progressieve verkwisting van contacttijd op. KARLSON⁷⁹ vond dan ook dat bij verlenging van zijn oxygenator (bij een constante bloedstroom) de zuurstofopname niet lineair met de lengte toenam. Het beschreven oxygenatieverloop komt ook tot uiting wanneer meer bloed door de oxygenator wordt geleid dan in één passage kan worden verzadigd. Doordat nu tenslotte geen volledige verzadiging wordt bereikt, blijven meer erythrocyten die nog zuurstof kunnen opnemen, in contact komen met het zuurstofrijke deel van het plasma, zodat minder contacttijd wordt verkwist. Dit heeft tot resultaat dat voor een bloedstroom die juist in één passage kan worden verzadigd (97-100 %), per tijdseenheid minder zuurstof wordt opgenomen dan door een grotere bloedstroom die niet meer kan worden verzadigd (b.v. slechts tot 70-80 %, ANDERSEN en SENNING⁴).

Dat de zuurstofopname per tijdseenheid voor bloed met reeds een hoge zuurstofverzadiging dus kleiner is dan voor bloed dat nog maar weinig zuurstof bevat, wordt stellig in hoofdzaak veroorzaakt door de boven beschreven progressieve verkwisting van contacttijd, die bij toenemende zuurstofverzadiging optreedt. Toch levert de vorm van

de dissociatiecurve van haemoglobine zonder twijfel ook een bijdrage tot het tot stand komen van dit verschijnsel. Voor een erythrocyt met een lage zuurstofverzadiging zal namelijk het plasmagebied waarin nog zuurstofopname mogelijk is, groter zijn dan voor een met een hoge verzadiging.

De tot nu toe besproken diffusiefactoren zijn van groter belang voor zuurstof dan voor koolzuur, daar de oplosbaarheid van zuurstof in bloed ongeveer 20 maal kleiner is dan die van koolzuur. De drijvende kracht bij de diffusie wordt immers gevormd door het concentratieverschil aan het grensvlak en de concentratie van een gas in een vloeistof hangt zowel af van de oplosbaarheid als van de druk. Onder overigens gelijke omstandigheden zal dus koolzuur, door de grotere oplosbaarheid, sneller diffunderen dan zuurstof. Dit verschil tussen zuurstof en koolzuur kan echter gedeeltelijk worden gecompenseerd door de diffusiedruk. De zuurstofspanning in alveolen en veneus bloed verschilt ongeveer 50 mm Hg, terwijl het verschil in koolzuurspanning slechts ongeveer 5 mm Hg bedraagt. Dit onderscheid tussen zuurstof en koolzuur kan in de oxygenator nog veel groter worden gemaakt. Wordt zuivere zuurstof door de oxygenator geleid, dan bedraagt de diffusiedruk voor zuurstof ongeveer 700 mm Hg en deze druk neemt tijdens de passage door de oxygenator relatief weinig af, zolang geen volledige verzadiging van het haemoglobine wordt bereikt. Voor koolzuur bestaat er aan het begin van de oxygenator een diffusiedruk van 40-50 mm Hg, wat ook veel groter is dan in de levende long. Gedurende de passage door de oxygenator neemt deze diffusiedruk echter spoedig enigszins af door de daling van de koolzuurspanning in het bloed, maar ook doordat de gasbellen binnen zeer korte tijd wat koolzuur gaan bevatten. En al is de koolzuurspanning in de gasbellen slechts gering, bijvoorbeeld 5 mm Hg, dan betekent dit toch reeds een afname van de diffusiedruk van 10 % of meer. In de oxygenator wordt dus, wat betreft de drijvende kracht, de geringe oplosbaarheid van zuurstof, evenals of zelfs beter dan in de levende long, gecompenseerd door een grote diffusiedruk. Voorts geldt speciaal voor koolzuur, dat hoe sneller het gas aan het diffusie-oppervlak wordt verwisseld, hoe minder het drukverschil afneemt. Voor koolzuur is dus, evenals voor zuurstof, de gaswisseling in een bubble-oxygenator van bepaalde constructie afhankelijk van de grootte van de gasstroom. Nu

echter niet zo zeer door beïnvloeding van diffusieweg, diffusie-oppervlak en turbulentie, maar door invloed op de drukgradient.

De oplosbaarheid van een gas in een vloeistof is afhankelijk van de temperatuur. Wordt de oxygenator niet verwarmd, dan kan hierin de temperatuur van het bloed lager zijn dan in de patient. Wanneer het bloed van de oxygenator in de patient stroomt, neemt door de stijging van de temperatuur de oplosbaarheid van de gassen af. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer in het geoxygeneerde bloed een hoge zuurstofspanning wordt bereikt. Is deze namelijk zo hoog dat reeds de maximale hoeveelheid zuurstof is opgelost, dan treedt het gevaar van het vrijkomen van bellen zuurstof in de patient op (KIRKLIN⁸⁷).

Een laatste overweging geldt nog het vochtverlies dat bij kunstmatige oxygenatie optreedt. De zuurstof die door de oxygenator stroomt, komt via een stroommeter en een reduceerventiel direct uit een cylinder. Dit gas is droog. In de oxygenator wordt door verdamping dus water aan het bloed onttrokken. Nu is bij een temperatuur van 38° C de hoeveelheid waterdamp in één m³ verzadigde lucht 45.75 g. Om het door de oxygenator stromende gas bij een stroom van 5 l/min volledig met waterdamp te verzadigen wordt dus in 45 min slechts 10.2 g water aan het bloed onttrokken. Deze hoeveelheid is stellig klein genoeg om buiten beschouwing te blijven.

Hoofdstuk IV

ONDERZOEKINGEN IN VITRO OVER DE GASWISSELING IN DE BUBBLE-OXYGENATOR

In hoofdstuk III werd besproken welke factoren theoretisch van belang zijn voor de gaswisseling in een bubble-oxygenator. Om de invloed van enige van deze factoren nu bij onze oxygenator experimenteel te bestuderen, werd een aantal onderzoeken in vitro uitgevoerd. De grootheden die bij deze onderzoeken werden gevarieerd, waren enkel de bloedstroom en de gasstroom. De eventuele invloed van veranderingen in constructie van sommige onderdelen van de oxygenator werd niet onderzocht. Alle functionele onderdelen zijn namelijk gelijk aan die beschreven door LILLEHEI en DEWALL³⁴ en daar door deze onderzoekers hiermee goede resultaten worden bereikt, lag het niet in onze bedoeling de oxygenatorconstructie als zodanig aan een nieuw onderzoek te onderwerpen.

Het doel van de experimenten in vitro was tweeledig. In de eerste plaats een functie-onderzoek van de kunstlong, om aan de hand van de verkregen resultaten een beter begrip van de werking en mogelijkheden te krijgen. Het tweede doel was meer op de praktijk gericht. Bij de praktische toepassing van een hart-long apparaat is het voor de eenvoud van de bediening van belang, een vaste verhouding tussen bloedstroom en zuurstofstroom te vinden, die een optimale gaswisseling geeft zonder dat de bloedlichaampjes in storende mate worden beschadigd. Deze verhouding wordt uitgedrukt door zuurstofstroom / bloedstroom*. De onderzoeken werden verricht met bloedstromen van respectievelijk 500, 800 en 1200 ml/min, daar werd verwacht dat bij de toepassing dergelijke minuutvolumina zouden moeten worden geoxigeneerd.

PROEFOPSTELLING

Na enig zoeken werd de volgende proefopstelling doelmatig be-

* In dezelfde eenheden (b.v. l/min) uitgedrukt.

vonden. Een 25 liters polytheen fles werd gevuld met runderbloed, waaraan per 3 liter 3 g natriumoxalaat in 25 ml isotonische zoutoplossing was toegevoegd. Hieruit werd het bloed door de veneuze pomp via de gebruikelijke weg in de oxygenator gepompt (vergelijk fig. 1). Het uiteinde van de slang in de polytheen fles werd verzwaard met een roestvrijstalen Y-stuk, waardoor dichtzuigen tegen de wand, met als gevolg een inconstante bloedstroom, werd voorkomen. De opstelling van het hart-long apparaat was verder gelijk aan die beschreven in hoofdstuk II. Enkel het intracardiale afzuigsysteem en het filter in de arteriële slang werden bij deze experimenten achterwege gelaten. Het bloed dat uit de arteriële slang stroomde, werd in een aparte fles opgevangen en niet meer gebruikt. De temperatuur van het waterbad om de helix werd constant op 41° C gehouden. Bij al deze proeven werd medicinale zuurstof uit een cylinder via een rotameter en een terugslagfles door de oxygenatorbuis geleid. De veneuze pomp was tevoren gecalibreerd op het gewenste minuutvolume. Tijdens de proeven werd de arteriële pomp steeds zo bijgeregeld, dat ongeveer 100 ml bloed in de helix als voorraad aanwezig was. Dat deze voorraad in de helix, in tegenstelling tot bij de klinische toepassing, zo klein werd gehouden, was om niet met al te grote hoeveelheden bloed te moeten werken. Bij iedere verandering in de verhouding tussen zuurstof- en bloedstroom moest namelijk worden gewacht met het nemen van een monster totdat het bloed een volledige passage had volbracht en zich dus een nieuw evenwicht had ingesteld. Dit kon worden gecontroleerd door de directe meting van de zuurstofverzadiging door middel van een cuvette-oxy-meter. T-vormige verbindingstukjes voor het nemen van monsters waren aangebracht vlak vóór de oxygenator en even ná de arteriële pomp. Van deze T-stukjes leidden dunne polytheen slangetjes naar de cuvette van de oxymeter, waardoor naar believen veneus of arterieel bloed kon worden gemeten.

Naar gelang van het doel van de proef werden de volgende bepalingen verricht.

1. De zuurstofverzadiging met behulp van een cuvette-oxy-meter ^{119, 120} (CC-oxy-meter*). De verkregen uitslagen werden nog weer gecontroleerd door bepalingen met de haemoreflector ¹⁶⁸ *.
2. De pH door middel van een Beckman G.S. elektronische pH meter welke was voorzien van een waterbad van 37° C.

* Kipp, Delft.

3. Het totale koolzuurgehalte van het plasma, $[\text{CO}_2]_{\text{pl}}$, in mMol/l met een gemodificeerde carbovisor ¹⁵.
4. De koolzuurspanning, P_{CO_2} , in mm Hg berekend uit pH en totaal koolzuur (mMol/l) met behulp van de vergelijking ¹⁵⁶:

$$\text{pH} = 6.11 + \log \frac{[\text{CO}_2]_{\text{pl}} - 0,0311 P_{\text{CO}_2}}{0,0311 P_{\text{CO}_2}}$$

waaruit volgt

$$P_{\text{CO}_2} = \frac{[\text{CO}_2]_{\text{pl}}}{0,0311 (1 + 10^{\text{pH}-6,11})}$$

5. Het aantal thrombocyten, geteld volgens Feissly ⁵⁰.
6. Het plasma-haemoglobinegehalte, spectrophotometrisch na omzetting tot haemiglobinecyanide.

ONDERZOEK 1. *Het effect van toenemende gasstroom op de zuurstofverzadiging, bij constant gehouden bloedstromen.*

Het minuutvolume van de veneuze pomp werd ingesteld op 500 ml. Hiermee werd gedraaid terwijl verschillende zuurstofstromen door de oxygenator werden geleid, te beginnen met een zuurstofstroom gelijk aan de bloedstroom. Nadat een monster was genomen werd de zuurstofstroom vergroot tot 2 x de bloedstroom, vervolgens tot 3 x de bloedstroom enz. Dit werd herhaald voor bloedstromen van 800 en 1200 ml/min.

In figuur 8 is voor een van deze proeven de bereikte zuurstofver-

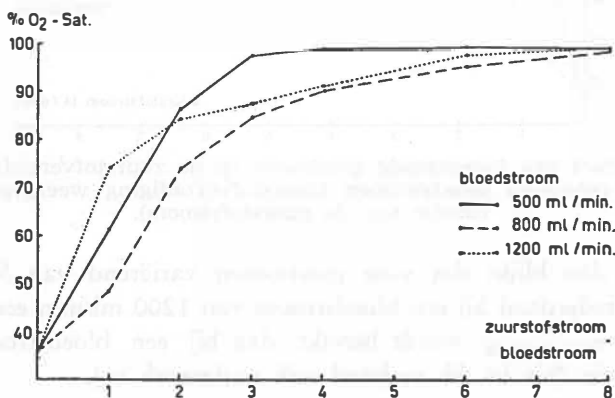


Fig. 8. Effect van toenemende gasstroom op de zuurstofverzadiging, bij constant gehouden bloedstromen (zuurstofverzadiging weergegeven als functie van de verhouding zuurstofstroom / bloedstroom).

zadiging weergegeven als functie van de verhouding zuurstofstroom/bloedstroom. De curven van de drie minuutvolumina hebben een gelijksoortig verloop. Met toenemende zuurstofstroom neemt de saturatie eerst snel en langzamerhand steeds minder snel toe. Dit wordt in hoofdzaak veroorzaakt door de in hoofdstuk III beschreven progressieve verkwisting van contacttijd. De curve voor 500 ml bloed/min bereikt eerder het gebied tussen 90 en 100 % verzadiging dan die voor 800 en 1200 ml/min. Voor de beide laatsten is dus een relatief grotere gasstroom nodig. Bij een zuurstofstroom van 5 x de bloedstroom ligt evenwel voor alle drie de minuutvolumina de zuurstofverzadiging tussen 90 en 100 %.

Het opmerkelijke feit doet zich bij deze proeven voor, dat bij een bloedstroom van 1200 ml/min, de oxygenatie efficiënter lijkt te verlopen dan bij 800 ml/min. In figuur 8 ligt de lijn van 800 ml/min geheel onder die van 1200 ml/min, welke laatste zelfs over een klein gebied boven de curve van 500 ml/min ligt. Wordt de bereikte zuurstofverzadiging uitgezet tegen de absolute grootte van de gasstroom

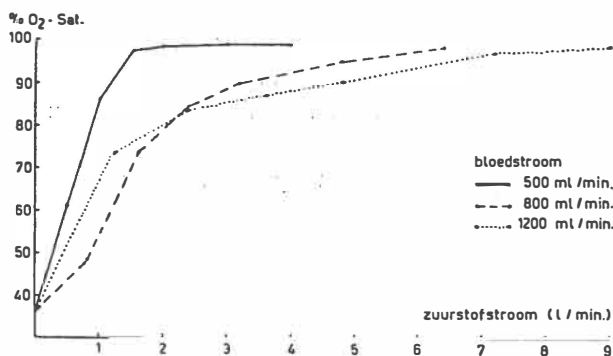


Fig. 9. Effect van toenemende gasstroom op de zuurstofverzadiging, bij constant gehouden bloedstromen (zuurstofverzadiging weergegeven als functie van de zuurstofstroom).

(fig. 9), dan blijkt dat voor gasstromen variërend van 500-2500 ml/min, inderdaad bij een bloedstroom van 1200 ml/min een hogere zuurstofverzadiging wordt bereikt dan bij een bloedstroom van 800 ml/min (zie in dit verband ook onderzoek iv).

ONDERZOEK II. *Het effect van toenemende gasstroom op de koolzuurspanning, bij constant gehouden bloedstromen.*

Dit onderzoek werd gelijktijdig verricht met dat over de oxygenatie als beschreven onder I. Na iedere verandering in de zuurstofstroom werd gewacht met het nemen van een monster tot een evenwichtstoestand was bereikt. Dit werd gecontroleerd aan de hand van de directe oxymetrie.

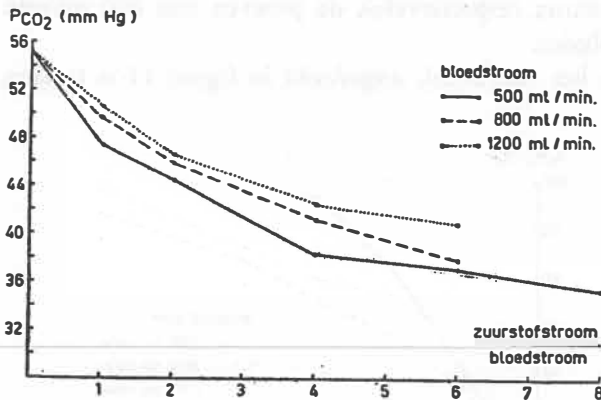


Fig. 10. Effect van toenemende gasstroom op de koolzuurspanning, bij constant gehouden bloedstromen

Figuur 10 geeft voor één van deze proeven de daling van de koolzuurspanning in het bloed weer bij toenemende zuurstofstroom. Analooq aan de verhoudingen bij de oxygenatie wordt hier waargenomen dat de koolzuuruitwassing eerst snel en vervolgens steeds minder snel verloopt. De progressieve verkwisting van contacttijd die bij de oxygenatie van veel betekenis is, speelt hier waarschijnlijk slechts een ondergeschikte rol; de afvlakking van de lijn moet in hoofdzaak worden toegeschreven aan de invloed van de dalende koolzuurspanning in het bloed op de diffusiegradiënt.

In tegenstelling echter met hetgeen voor de oxygenatie werd gevonden, blijkt de koolzuuruitwassing met toenemende bloedstroom *steeds* af te nemen. Deze is dan ook bij een bloedstroom van 500 ml/min intensiever dan bij 800 ml/min en bij deze is de koolzuuruitwassing weer intensiever dan bij 1200 ml/min. Voor alle drie de bloedstroomsnelheden blijken bij een gasstroom van 5 x de bloedstroom, die voor de oxygenatie het gunstigt leek, ook de waarden van de koolzuurspanning binnen normale grenzen te vallen.

ONDERZOEK III. *Het effect van de volgorde waarin de metingen bij onderzoek I en II werden uitgevoerd.*

Bij de voorgaande onderzoeken werd een proef steeds eerst met een bloedstroom van 500 ml/min verricht, dan met 800 ml/min en daarna met 1200 ml/min. Om een eventuele invloed van de volgorde te kunnen elimineren werd in dit onderzoek de volgorde omgedraaid. Er werd nu begonnen met een bloedstroom van 1200 ml/min, waarna respectievelijk de proeven met 800 ml/min en 500 ml/min volgden.

Zoals in het voorbeeld, uitgedrukt in figuur 11 is te zien, blijken

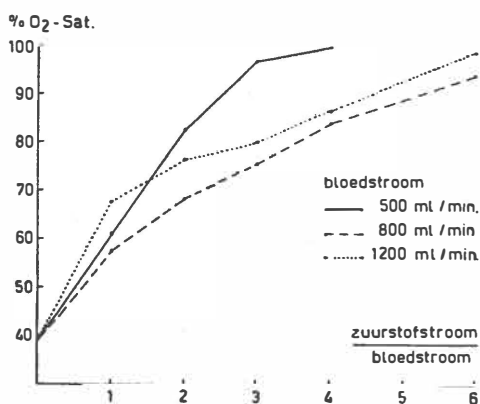


Fig. 11. Effect van toenemende gasstroom op de zuurstofverzadiging, bij constant gehouden bloedstromen (de volgorde van de metingen was de omgekeerde van die bij onderzoek I)

de bevindingen overeen te stemmen met die van de voorgaande onderzoeken. De volgorde waarin de proeven worden uitgevoerd, speelt dus geen rol.

ONDERZOEK IV. *Het effect van toenemende bloedstroom op zuurstofverzadiging en koolzuurspanning, bij constant gehouden gasstroom.*

Om de, bij onderzoek I gevonden, onverwachte toename van de oxygenatie-efficiëntie bij een bloedstroom van 1200 ml/min nader te verifiëren werd nu een constante zuurstofstroom van 1 l/min door de oxygenator geleid. De bloedstroom werd eerst ingesteld op een minuutvolume van 100-200 ml en daarna geleidelijk verhoogd.

In de figuren 12 en 13 zijn de gegevens van twee proeven grafisch weergegeven. De zuurstofverzadiging van het veneuze bloed waarvan wordt uitgegaan, is 40 % in proef 13 en 32 % in proef 21. Het blijkt

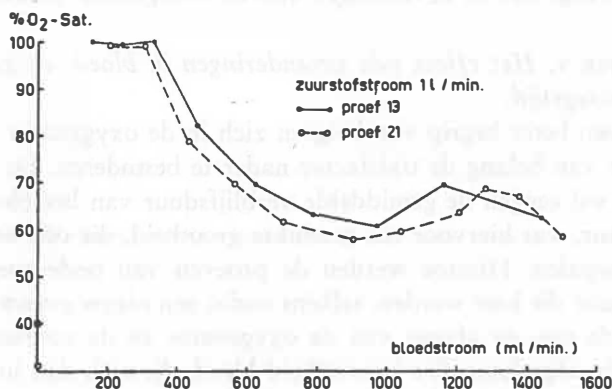


Fig. 12. Effect van toenemende bloedstroom op de zuurstofverzadiging, bij een constante gasstroom van 1 l/min

dat bij een bloedstroom kleiner dan ongeveer 300 ml/min volledige verzadiging wordt bereikt (fig. 12). Wordt het minuutvolume tot waarden boven de 300 ml opgevoerd, dan daalt zoals te verwachten is, de arteriële verzadiging. Van ongeveer 900 ml bloed/min af blijkt evenwel bij toenemende bloedstroom de bereikte zuurstofverzadiging weer te stijgen. Dit vindt zijn maximum bij 1200-1300 ml/min, waarna weer een daling inzet.

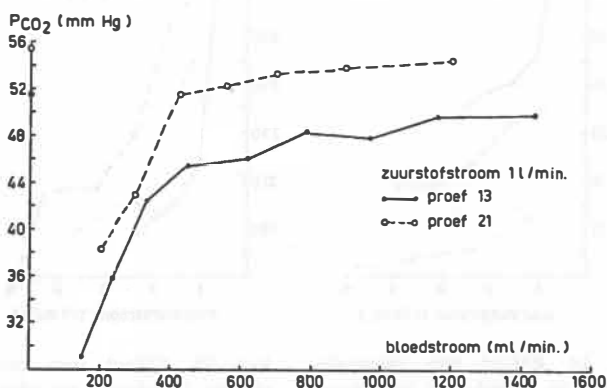


Fig. 13. Effect van toenemende bloedstroom op de koolzuurspanning, bij een constante gasstroom van 1 l/min

De curven die het verloop van de koolzuurspanning weergeven vertonen duidelijk een ander verloop (fig. 13). De arteriële koolzuurspanning neemt met toenemende bloedstroom steeds toe. Dit onderzoek bevestigt dus de bevindingen van de voorgaande proeven.

ONDERZOEK V. *Het effect van veranderingen in bloed- en gasstroom op de passagetijd.*

Voor een beter begrip van hetgeen zich in de oxygenator afspeelt, bleek het van belang de tijdsfactor nader te bestuderen. De passagetijd, dat wil zeggen de gemiddelde verblijfsduur van het bloed in de oxygenator, was hiervoor een geschikte grootte, die ook eenvoudig was te bepalen. Hiertoe werden de proeven van onderzoek I herhaald, maar dit keer werden, telkens nadat een nieuw evenwicht was bereikt, de toe- en afvoer van de oxygenator en de zuurstofstroom gelijktijdig afgesloten. De hoeveelheid bloed, die zich dan in de oxygenator bevond, werd in een maatcylinder opgevangen en gemeten. Daar het minuutvolume bekend was, kon dan de passagetijd worden bepaald door middel van de volgende berekening:

$$\text{passagetijd (sec)} = 60 \times \frac{\text{hoeveelheid bloed in de oxygenator (ml)}}{\text{minuutvolume (ml/min)}}$$

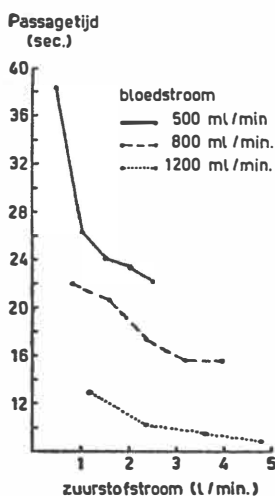


Fig. 14. Effect van veranderingen in bloed- en gasstroom op de passagetijd

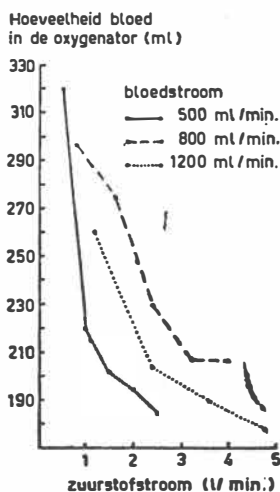


Fig. 15. Effect van veranderingen in bloed- en gasstroom op de hoeveelheid bloed in de oxygenator

In figuur 14 is te zien, dat voor elke bloedstroom de passagetijd korter wordt met toename van de gasstroom. Ook blijkt voor elke gasstroom de passagetijd korter te zijn naarmate de stroomsnelheid van het bloed groter is. De passagetijd neemt dus zowel met toenemende bloedstroom als met toenemende gasstroom af, waarbij de invloed van de bloedstroom wel het grootste blijkt te zijn. Wordt echter in plaats van de passagetijd, de hoeveelheid bloed in de oxygenator in curve gezet tegenover de absolute grootte van de gasstroom (fig. 15), dan doet zich een opmerkelijk verschil voor. Wel neemt voor elke bloedstroom de hoeveelheid bloed in de oxygenator af met toenemende gasstroom, maar voor iedere gasstroom blijkt de hoeveelheid bloed in de oxygenator niet continu groter te worden met toenemende bloedstroom. De curve voor een bloedstroom van 1200 ml/min ligt namelijk tussen die van 500 en 800 ml/min in. Voor bijna iedere gasstroom bevat de oxygenator dus bij een bloedstroom van 1200 ml/min meer bloed dan bij 500 ml/min, maar minder dan bij een bloedstroom van 800 ml/min.

ONDERZOEK VI. *De invloed van geldrolvorming van de erythrocyten op de oxygenatiesnelheid, bij proeven met bloed van verschillende diersoorten.*

De tot nu toe beschreven onderzoeken zijn alle uitgevoerd met runderbloed. Hiervan is bekend, dat het zeer weinig neiging heeft tot geldrolvorming. Bij honde- en mensenbloed komt een matige geldrolvorming voor, terwijl paardebloed dit verschijnsel in hoge mate vertoont⁷³. Om een eventuele invloed van de geldrolvorming uit te schakelen bij het overbrengen van de met runderbloed gevonden resultaten op de perfusies van honden en mensen, werden ook enige metingen met paardebloed verricht. Hierbij werd in het vooradvat voortdurend geroerd om uitzakken tegen te gaan.

Het paardebloed dat voor deze proeven werd verkregen, bleek steeds al een vrij hoge zuurstofverzadiging te hebben. Het werd daarom eerst zover gereduceerd, dat de verzadiging van het runderbloed dicht werd benaderd. Hiertoe werd een isotonische oplossing van natriumdithioniet (1250 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ op 75 ml gedestilleerd water) aan het bloed toegevoegd totdat de cuvette-oxy-meter de gewenste zuurstofverzadiging aanwees.

Uit het voorbeeld van figuur 16 blijkt, dat de lijnen voor paarden- en runderbloed dezelfde vorm hebben. Een invloed van de geldrolvorming op de oxygenatie is dus niet aantoonbaar. Waarschijnlijk

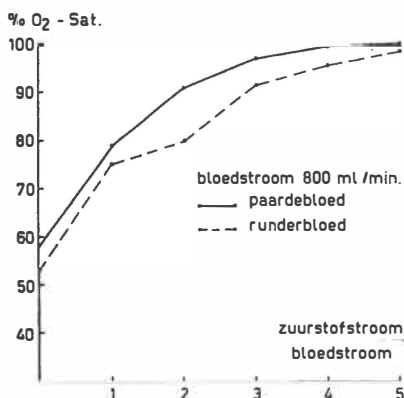


Fig. 16. Invloed van eventuele geldrolvorming op de oxygenatiesnelheid bij proeven met bloed van verschillende diersoorten

wordt de geldrolvorming voldoende verhinderd door de turbulentie in de oxygenator, zodat bijna alleen vrije erythrocyten aan de gaswisseling deelnemen.

ONDERZOEK VII. *De invloed van de hoogte van het bloedniveau in de helix op de zuurstofverzadiging.*

Tijdens de uitvoering van alle proeven in vitro werd er voor gezorgd, dat ongeveer 100 ml bloed in de helix als voorraad aanwezig bleef. Bij de praktische toepassing is het evenwel van belang, dat minstens 1 x het minuutvolume aan bloed in de helix blijft, daar algemeen wordt aangenomen, dat anders gevaar bestaat dat microgasbellen via de arteriële lijn in de patient overgaan^{121, 131}. De arteriële zuurstofverzadiging werd gemeten, terwijl het bloedniveau in de helix achtereenvolgens op drie hoogten constant werd gehouden, namelijk hoog, middel en laag. Dit kwam ongeveer overeen met respectievelijk 1500, 750 en 100 ml bloed. De stroomsnelheid van het bloed werd constant gehouden op 800 ml/min. Het onderzoek werd eerst uitgevoerd met een zuurstofstroom van 2.4, daarna met een van 5.6 l/min.

De eerste twee kolommen van tabel II geven een overzicht van de

Tabel II. Invloed van de stand van de vloeistofspiegel in de helix op de oxygenatie.

Zuurstof- stroom:	2.4 l/min	5.6 l/min	
Niveau	% O ₂ -Sat.	% O ₂ -Sat.	% O ₂ -Sat.
hoog	67	84	100
middel	69	85,5	100
laag	72	87	100
	veneus bloed	veneus bloed	geoxygeneerd bloed

bij dit onderzoek gevonden zuurstofverzadigingen. Hieruit blijkt dat zowel bij een gasstroom van 2.4 l/min als bij een van 5.6 l/min, de bereikte zuurstofverzadiging een weinig stijgt naarmate het niveau in de helix daalt. Bij een kleine gasstroom is dit effect sterker dan bij een grote. De hoogte van het niveau heeft dus nog wel enige invloed op de zuurstofsaturatie van het uitstromende bloed en deze invloed neemt met stijgende verzadiging af. Als verklaring kan worden aangevoerd dat nog enige na-oxygenatie optreedt tijdens de weg die het bloed in de helix aflegt, voordat het de vloeistofspiegel heeft bereikt. Het gas aanwezig in de helix heeft namelijk een hoge zuurstofspanning. Hieraan is het, in een straatje naar beneden vloeien- de bloed, des te langer blootgesteld naarmate de weg tot het niveau langer is. Bij de onderzoeken in vitro werd steeds met een laag niveau in de helix gewerkt. De gevonden waarden zouden dus, vooral in de lagere verzadigingsgebieden, iets lager hebben gelegen wanneer met een hoog niveau, zoals bij de dierexperimenten, was gewerkt. Wij menen echter dat de conclusies hierdoor niet worden beïnvloed. Ook voor de toepassing in de praktijk heeft dit geen consequenties, daar dan met zo hoge verzadigingen wordt gewerkt, dat de na-oxygenatie in de helix van te verwaarlozen invloed is.

De hierboven beschreven proef, waarbij 5.6 l zuurstof/min door de oxygenator stroomde, is tenslotte herhaald met reeds geoxygeneerd bloed. Dit werd gedaan in de verwachting dat bij het dalen van het niveau in de helix, het eventuele optreden van microgasbelletjes in de arteriële slang door reflectiemeting met de cuvette-oxy-meter kon worden aangetoond. Dit deel van onderzoek VII gaf evenwel een negatief resultaat. Toen bij de drie verschillende niveauhoogten steeds

volledige verzadiging werd gemeten (zie tabel II kolom 3), gaf de cuvette-oxymeter geen enkele abnormale uitslag. Zou er door de oxymetercuvette bloed met microgasbelletjes zijn gestroomd, dan zou er stellig wel een hogere lichtreflexie zijn waargenomen. Toch mag op grond van deze proef het bestaan van microgasbelletjes in het geoxygeneerde bloed dat de helix verlaat, niet met zekerheid worden uitgesloten. Het is namelijk mogelijk dat bij deze proef eventuele gasbelletjes aan de relatief nauwe, loodrecht op de hoofdstroom staande zuigleiding naar de oxymeter, zijn ontsnapt.

BESPREKING EN CONCLUSIES

Bij de eerste opzet van deze proeven in vitro werd met slechts een kleine hoeveelheid runderbloed gewerkt. Na eenmaal circuleren werd dit met behulp van natriumdithioniet gereduceerd, waarna weer een proef werd verricht. Zo nodig werd deze handeling nog eens herhaald. Het bleek evenwel dat natriumdithioniet de koolzuurbepalingen met de carbovisor stoorde, doordat SO_2 vrijkwam bij de reactie met H_2SO_4 . Ook bestond het theoretische bezwaar dat na passage door de long en reductie met $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, de snelheid van het oxygenatieverloop bij een volgende passage kon worden geflatteerd door de lage koolzuurspanning. Hoewel dit bezwaar in de uitslagen niet duidelijk tot uiting kwam, zijn de gegevens van deze proeven niet gebruikt, tenzij uitdrukkelijk vermeld.

Figuur 17 geeft de zuurstofverzadigingen weer van de proeven van onderzoek I met bloedstromen van respectievelijk 500, 800 en 1200 ml/min. Voor een minuutvolume van 500 ml blijkt reeds bij een zuurstofstroom van 3.5 x de bloedstroom een voldoende saturatie te worden bereikt. Voor een minuutvolume van 800 ml is dit het geval bij een zuurstof/bloed verhouding van 6 : 1 en voor 1200 ml bij 4.5 : 1. Het gemiddelde ligt bij een zuurstofstroom van ongeveer 5 x de bloedstroom. Ook de waarden van de bereikte koolzuurspanningen liggen hierbij binnen physiologische grenzen. Hierbij kan er nog op worden gewezen dat bij deze proeven in vitro meestal is uitgegaan van lage zuurstofverzadigingen en hoge koolzuurspanningen, zoals dit ook bij de honden die met een klein minuutvolume werden geperfundeed, het geval zal blijken te zijn (zie hoofdstuk VI, E). Aan de gestelde eis, een voldoende gaswisseling te bereiken met een minimale gasstroom en toch een vaste zuurstof/bloed ver-

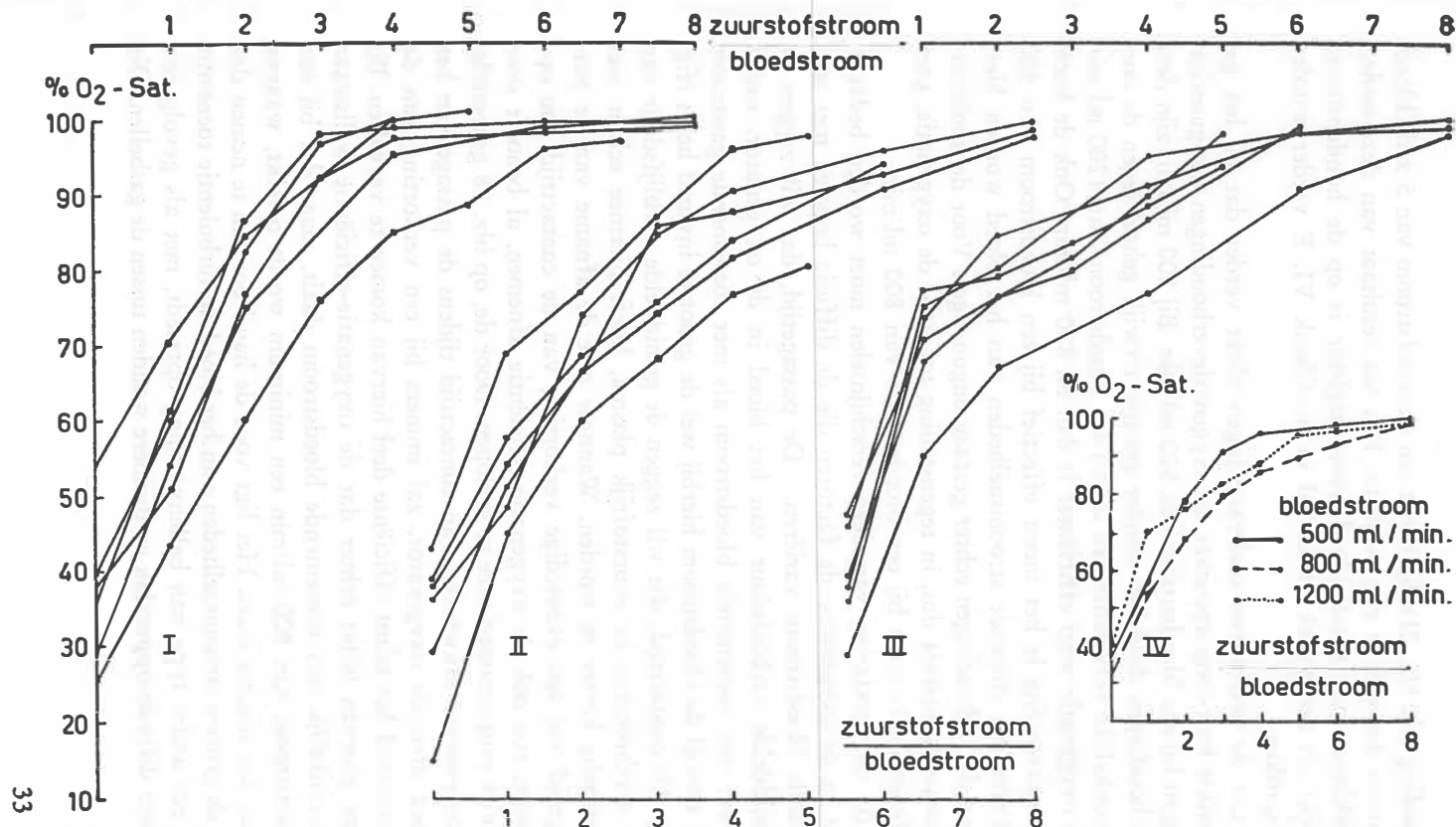


Fig. 17. Effect van toenemende gasstroom op de zuurstofverzadiging, bij constant gehouden bloedstromen. Resultaat van 6 proeven. I = bloedstroom 500 ml/min, II = bloedstroom 800 ml/min, III = bloedstroom 1200 ml/min, IV = gemiddelde waarden voor de drie gebruikte volumesnelheden

houding (zie blz. 21), lijkt met een zuurstofstroom van 5 x de bloedstroom dus wel te zijn voldaan. Dat het resultaat van deze onderzoeken met runderbloed overdraagbaar is op de hondeprouven blijkt uit onderzoek vi en zal in hoofdstuk VI, E verder worden besproken.

Uit de beschreven onderzoeken blijkt verder dat bij het gebruikte hart-long apparaat de oxygenatieverhoudingen het gunstigst liggen bij een bloedstroom van 500 ml/min. Bij 800 ml/min zijn deze verhoudingen duidelijk minder gunstig terwijl, geheel tegen de oorspronkelijke verwachtingen in, bij een bloedstroom van 1200 ml/min de oxygenatie weer efficiënter is dan bij 800 ml/min. Ook de koolzuuruitwassing is het meest effectief bij een bloedstroom van 500 ml/min. Bij stijgende stroomsnelheden van het bloed worden hiervoor de verhoudingen echter *gestaag* ongunstiger. Voor de koolzuuruitwassing bestaat dus, in tegenstelling tot voor de oxygenatie, geen efficiëntie-minimum bij een bloedstroom van 800 ml/min.

Bij de verklaring van deze verschijnselen moet worden bedacht, dat in de oxygenator de factoren die de diffusie bepalen met wisselende bloedstroom variëren. De passagetijd, dat wil zeggen de gemiddelde verblijfsduur van het bloed in de oxygenator, neemt zowel met toenemende bloedstroom als met toenemende gasstroom af, terwijl de bloedstroom hierbij wel de grootste invloed heeft (fig. 14). De contacttijd, dat wil zeggen de gemiddelde verblijfsduur van de erythrocyten in zuurstofrijk plasma, hoeft hiermee echter niet evenredig korter te worden. Wanneer met de afname van de passagetijd wel een evenredige verkorting van de contacttijd zou optreden, zou ook de oxygenatie-efficiëntie afnemen, al behoeft deze er niet proportioneel mee te verlopen. Door de, op blz. 18 genoemde, progressieve verkwisting van contacttijd tijdens de passage van het bloed door de oxygenator, zal immers bij een verkorting van de contacttijd het minst efficiënte deel hiervan komen te vervallen. Bij onze proeven blijkt echter dat de oxygenatie-efficiëntie weliswaar aanvankelijk met toenemende bloedstroom daalt, maar dat bij een bloedstroom van 800 ml/min een minimum wordt bereikt, waarna weer een stijging inzet. Het ligt voor de hand om aan te nemen dat bij de grotere stroomsnelheden van het bloed de turbulentie toeneemt en een ander type van bellenvorming optreedt, met als gevolg een groter diffusie-oppervlak en dunnere wanden tussen de gasbellen. Dit

zal weer resulteren in een toename van de contacttijd, zodat door het gewijzigde stromingspatroon in de oxygenator, de contacttijd een grotere fractie van de passagetijd is dan bij kleinere stroomsnelheden van het bloed. Dat de oxygenator bij een bloedstroom van 1200 ml/min minder bloed bevat dan bij 800 ml/min (fig. 15), is met deze verklaring zeer goed in overeenstemming.

Om te controleren of bij een grotere stroomsnelheid van het bloed inderdaad een ander stromingspatroon in de oxygenator behoort, werd een proef van onderzoek iv herhaald. Bij een constant gehouden gasstroom van 1 l/min, werd dus een toenemende bloedstroom door de oxygenator geleid. Ditmaal werd er speciale aandacht besteed aan het aspect van het bloed in de oxygenatorbuis. Het resultaat is in tabel III weergegeven. Hierin komt duidelijk tot uiting dat

Tabel III. Effect van een toenemende bloedstroom op het aspect van het bloed in de oxygenatorbuis, bij een constante gasstroom van 1 l/min.

Bloed-stroom ml/min	% O ₂ -Sat.	Aspect van het bloed in de oxygenatorbuis.
veneus	31	
200	99.5	kleine, kersepit grote belletjes in de hele buis.
300	99.5	onderste 25 cm iets meer wervels met een enkel klein belletje, daarboven als bij 200 ml/min.
425	79	wervelgebied nu bijna zo lang als de buis, een enkel belletje.
560	70	sterke wervels, bijna geen belletjes.
700	62	als bij 560 ml/min, maar iets meer belletjes.
900	58	wervelingen wilder, met meer en ook kleinere belletjes.
1040	60	als bij 900 ml/min.
1205	64	veel meer belletjes, ook zeer kleine; belletjes dansen heen en weer; stijgen niet snel omhoog.
1280	69	als bij 1205 ml/min.
1375	67.5	beeld lijkt veel op dat bij 1205 ml/min, belletjes gaan sneller omhoog; het geheel ziet er schuimig uit.
1500	59	zelfde karakter blijft; iets minder belletjes; wervelingen zeer hevig.
veneus	31	

het stromingspatroon zeer wisselt. Vooral de grotere turbulentie en het verschil in aantal en grootte van de belletjes bij toenemende bloedstroom is opvallend. Hierdoor neemt bij bloedstromen groter dan ongeveer 900 ml/min de effectieve contacttijd blijkbaar dermate toe, dat ondanks de kortere passagetijd toch een efficiëntere zuurstof-opname ontstaat (zie tabel III, kolom 2).

Een verklaring voor het feit dat met toenemende bloedstroom bij constant gehouden gasstroom, de efficiëntie van de koolzuuruitwas-sing niet analoog verloopt met die van de oxygenatie, is eigenlijk reeds in hoofdstuk III gegeven. Door de veel grotere oplosbaarheid van koolzuur in water is de koolzuurgaswisseling veel minder afhankelijk van factoren als diffusieweg, diffusie-oppervlak en turbulentie. De verandering van het stromingspatroon in de oxygenator bij een grotere stroomsnelheid van het bloed, die resulteert in een verlenging van de contacttijd, heeft derhalve veel minder invloed op de efficiëntie van de koolzuurgaswisseling. Daarentegen is de koolzuur-uitwassing wel sterker dan de oxygenatie afhankelijk van de diffusiedruk. Bij de oxygenatie blijft de beschikbare diffusiedruk steeds ongeveer constant en zeer hoog, onafhankelijk van de grootte van de bloed- of gasstroom. De koolzuurspanning in de gasbellen neemt evenwel met toenemende bloedstroom bij constant gehouden gasstroom, regelmatig toe. Hierdoor neemt de diffusiedruk af, zodat bij toenemende bloedstroom de efficiëntie van de koolzuuruitwas-sing *steeds* kleiner wordt.

Op grond van bovenstaande overwegingen lijkt de beschreven oxygenator dus bij uitstek geschikt voor minuutvolumina van 1200-1300 ml. Bij deze bloedstroom blijkt evenwel dat wanneer de zuurstofstroom groter wordt dan ongeveer 3 x de bloedstroom, de ontschuimer niet alle belletjes meer kan verwerken, zodat het schuim er bovenuit stroomt. Om bij deze bloedstroom een zuurstofverzadiging tussen 90 en 100 % te bereiken is echter een gasstroom van ongeveer 4,5 x de bloedstroom nodig, zodat onze oxygenator toch niet geschikt is om in vivo minuutvolumina van 1200-1300 ml te verwerken. De maximale bloedstroom, die nog voldoende kan worden geoxygeneerd zonder dat de ontschuimer overstroomt, is 800-1000 ml/min. Zo doet zich dus het weinig bevredigende feit voor dat de oxygenator in vivo wordt gebruikt voor minuutvolumina, waarbij de oxygenatieverhoudingen het minst gunstig zijn. Hierin

zou verbetering kunnen worden gebracht door opvoering van het ontschuimende vermogen van de ontschuimer*.

Als nadeel van bubble-oxygenatoren wordt dikwijls genoemd, dat het moeilijk is eenmaal opgewekte belletjes weer uit het bloed te verdrijven, waardoor het gevaar van gasembolieën zou toenemen¹⁶⁵. Het blijkt echter niet eenvoudig om hiervoor bewijzen aan te voeren. Wel zijn verschillende methoden ontwikkeld om gasbellen in het geoxygeneerde bloed aan te tonen^{21, 109, 105}, maar nooit is overtuigend bewezen dat de neurologische stoornissen, die soms na het gebruik van een bubble-oxygenator optreden, te wijten zijn aan gasembolieën. In het laatste deel van onderzoek VII is een poging gedaan om micro-gasbellen door middel van reflectiemeting aan te tonen. Dit leverde evenwel een negatief resultaat op.

Als laatste conclusie van deze onderzoeken in vitro kan worden genoemd, dat de beschreven methode van onderzoek ook geschikt lijkt voor het testen van hart-long apparaten van andere constructie.

* Latere ervaringen doen vermoeden dat dit door wijzigingen in de methode van siliconeren kan worden bereikt.

ENKELE ASPECTEN VAN KUNSTMATIGE CIRCULATIE

De ontwikkeling van hart-long apparaten is lange tijd belemmerd doordat werd gemeend dat bij extracorporale circulatie een bloedstroom moest worden onderhouden, minstens gelijk aan het hart-minuutvolume van een patient onder basale condities. Dit stelde zeer hoge eisen aan de apparatuur; alleen met de Gibbon-machine, zoals die wordt gebruikt in de Mayo-Clinic ⁷⁶, kon volgens dit *high flow* principe worden gewerkt. De juistheid van deze methode blijkt wel uit de goede resultaten die KIRKLIN en zijn medewerkers ⁸⁸ met het Gibbon-apparaat weten te bereiken. De problemen verbonden aan de bouw van hart-long apparaten werden veel eenvoudiger door de ontdekking van ANDREASEN en WATSON ^{5, 6}, dat ook met een sterk gereduceerd minuutvolume mag worden gewerkt. Dit zogenaamde *low flow* of *azygos flow* principe werd sindsdien door verschillende onderzoekers toegepast en vele apparaten werden hiervoor ontworpen.

In navolging van LILLEHEI en anderen wordt hier van "low flow" en "azygos flow" principe gesproken. Men realiseert zich echter dat hier sprake is van een methodisch, niet van een fysiologisch principe. Het is stellig niet juist "low flow" en "high flow" als fysiologisch gelijkwaardige principes tegenover elkaar te stellen. "...why talk about the azygos flow principle? One might as well talk about the principle of starvation. It is possible to survive starvation, but it is too much to make a principle of it" (ENGELL). Anderzijds is zowel de proefopstelling als de methodiek zo zeer verschillend bij doorstroming met een zeer klein of met een groot minuutvolume, dat het toch practisch gerechtvaardigd lijkt in dit verband van "high" en "low flow" principe te blijven spreken.

Dat het mogelijk is om voor een extracorporale circulatie een kleinere bloedstroom te gebruiken dan het hart-minuutvolume onder basale condities bedraagt, werd in 1952 ontdekt. ANDREASEN en WATSON ⁵ deden experimenten met honden waarbij de venae cavae ge-

durende enige tijd werden afgesloten. Werd hierbij ook de vena azygos afgeklemd, dan stierven alle honden na 5-8 minuten. Wanneer de vena azygos echter open werd gelaten (vergelijk fig. 18), konden de dieren een 35-40 minuten durende afsluiting van de venae cavae overleven. In deze natuurlijke "azygos flow" periode handhaafden de honden een arteriële bloeddruk van 25-35 mm Hg; de meeste reflexen werden wel lager, maar verdwenen niet geheel. Werd de circulatie door de venae cavae hersteld, dan keerde de bloeddruk onmiddellijk terug tot de oorspronkelijke waarde, terwijl de reflexen weer normaal werden. Twee tot acht uur na het sluiten van de thorax stierven evenwel 7 van de 20 honden, te weten 6 aan longcomplicaties en 1 aan ventrikelfibrilleren. Er was een aanduiding dat de longcomplicaties samen zouden hangen met de soort respirator die werd gebruikt.

Bij de bepaling van de grootte van de stroom door de vena azygos werd gevonden dat deze vóór de afsluiting van de venae cavae ongeveer 18 ml/min bedroeg. Na de afsluiting van de vena cava superior steeg deze stroom onmiddellijk tot ongeveer 110 ml/min en daalde tot 80-90 ml/min wanneer de vena cava inferior eveneens werd afgesloten. Gedurende de hierop volgende periode nam de azygosstroom met ongeveer 18 ml in 20 minuten af, zodat deze na 40 minuten tot ongeveer 60 ml/min was gedaald. Daar de honden een natuurlijke azygosstroom periode die langer duurde dan 40 minuten niet meer overleefden, moest ongeveer 60 ml/min dus de minimale bloedstroom zijn, waarbij cerebrum en myocard nog voldoende werden geoxygeneerd om irreversibele veranderingen te voorkomen. In aansluiting aan deze experimenten deden ANDREASEN en WATSON⁶ proeven met een kunstmatige stroom van dezelfde grootte als de gevonden natuurlijke azygosstroom. Zij doorstroomden daartoe honden via de vena azygos met een minuutvolume van 80-95 ml terwijl de venae cavae waren afgesloten en bereikten ook hiermee goede resultaten. In 1954 herhaalden COHEN et al.²³ een gedeelte van de experimenten van ANDREASEN en WATSON, waarbij zij de goede resultaten konden bevestigen. Daarna bepaalden zij de samenhang tussen de natuurlijke azygosstroom en het lichaamsgewicht. Het bleek dat bij grotere honden de azygosstroom meer toenam dan men op grond van het meerdere lichaamsgewicht zou verwachten. De stroom door de vena azygos bij afgesloten venae cavae bedroeg

volgens hun methode bepaald, ongeveer 8-14 ml/kg.min (zie fig 18). Het hart-minuutvolume van genarcotiseerde honden onder basale condities wordt door COHEN et al. opgegeven als 165 ml/kg.min, door ANDERSEN en SENNING ⁴ als 150-165 ml/kg.min en door LOCH-

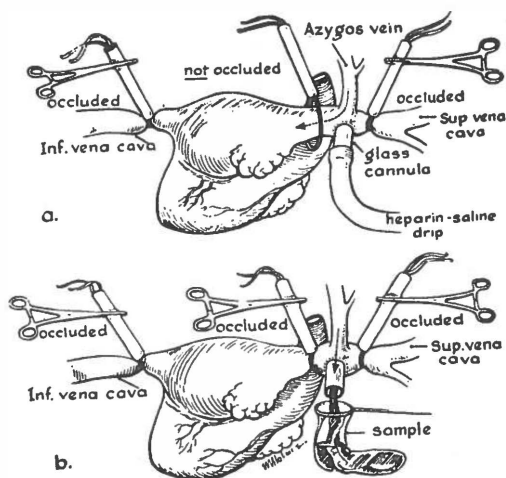


Fig. 18. Methode voor de bestudering van de azygosstroom.
a. Venae cavae zodanig afgesloten dat de stroom door de vena azygos niet wordt belemmerd. b. Quantitatieve meting van de azygosstroom.
(Naar Cohen et al. ²³)

NER ¹⁰⁴ als 145 ml/kg.min. De door COHEN et al. gevonden azygosstroom was dus minder dan 1/10 van het basale minuutvolume van het hart.

Dat het mogelijk is om het organisme gedurende enige tijd met een dergelijk klein minuutvolume in stand te houden, kan alleen worden verklaard door het in werking treden van physiologische correcties als veranderingen der distributie, capillarisatie en utilisatie. De laatste twee mechanismen zullen later nog ter sprake komen. Wat betreft de distributie van het bloed vermelden o.a. ANDERSEN en SENNING ⁴ dat er door een herverdeling van de bloedstroom een naar verhouding grotere stroom door de voor het leven belangrijke organen (hart en hersenen) wordt geleid. Zo werd op het Symposium in Marburg in 1957 met foto's overtuigend aangetoond, dat bij de doorstroming van een hond met steeds kleinere bloedvolumina, een steeds sterkere vernauwing van de mesenteriaal arteriën en arteriolen

optreedt (zie ook SCHÖNBACH et al.¹⁵¹). Het is waarschijnlijk dat deze in het splanchnicusgebied waargenomen vasoconstrictie gepaard gaat met een soortgelijke doorstromingsvermindering overal waar dit maar enigszins toelaatbaar is. Als belangrijkste regelmechanisme voor het tot stand komen van deze, tot nuttige redistributie leidende, vasoconstrictie komt in de eerste plaats in aanmerking de invloed van de, met de afname van het perfusievolume gepaard gaande, drukdaling op pressoreceptoren van de aortaboog en sinus caroticus.

Bij een doorstroming van 60-90 ml/min is echter het toelaatbare minimum bereikt, zoals door de proeven van ANDREASEN en WATSON⁷ is aangetoond: "It would appear, that the "azygos flow" is very close to the minimal safe limit for maintenance of the cerebral and myocardial fields in a state from which full functional recovery may be expected". Komt het minuutvolume onder deze grens dan ontstaat een verlies van tonus waardoor het toegevoerde bloed als het ware verloren gaat in een "subdiaphragmatic pool".

Hoewel honden dus een 40 minuten durende perfusie met de "azygos flow" konden overleven, bleek deze stroom toch te klein om gedurende de perfusie ingrepen aan het hart te verrichten. Werd er namelijk na 30 min perfusie met een minuutvolume gelijk aan de azygosstroom, aan het hart gemanipuleerd, dan bleek er een sterke neiging tot ventrikelfibrilleren te bestaan. Het myocard wordt bij een zo klein minuutvolume blijkbaar niet meer voldoende geoxygeneerd en het verband tussen een hypoxisch myocard en ventrikelfibrilleren is duidelijk aangetoond (HANQUET³⁰). ANDREASEN en WATSON⁶ gingen er derhalve toe over om honden met grotere minuutvolumina te perfunderen. Zij vonden dat bij een bloedstroom van 200-225 ml/min, wat ongeveer overeenkwam met $\frac{1}{4}$ van het natuurlijke hart-minuutvolume onder basale condities, het dier normaal bleef reageren, terwijl bij manipulaties aan het hart geen ventrikelfibrilleren ontstond.

Voortbouwend op de bovenvermelde experimenten gelukte het ANDREASEN en WATSON⁷ tenslotte om honden, waarvan hart en longen buiten de circulatie waren gesloten, met goed resultaat gedurende 30 min te perfunderen met arterieel bloed afkomstig van een tweede (donor) hond. Voor deze zogenaamde "controlled donor circulation" werd zowel een verbinding gemaakt tussen een grote arterie van de donor en een van de ontvanger, als tussen een grote vene van de ontvanger en een van de donor. De bloedstroom door

de beide verbindingsslangen kon door een tussengeschakelde pomp naar believen worden geregeld. LILLEHEI⁹⁹ heeft dit principe nagevolgd en voor het eerst klinisch toegepast, toen hij patienten met behulp van de zogenaamde "controlled cross circulation" opereerde. Hij gebruikte daarbij een bloedstroom van 16-40 ml/kg.min, zijnde $\frac{1}{8}$ tot $\frac{1}{4}$ van het hart-minuutvolume onder basale condities. Ook bij zijn eerste operaties met behulp van een hart-long apparaat, waarbij een stroom van 32 ml/kg.min werd gebruikt, bereikte LILLEHEI¹⁰⁰ goede resultaten, hetgeen dus wel pleit voor de mogelijkheid om het "low flow" principe bij de extracorporale circulatie toe te passen. Toch neigen ook LILLEHEI en medewerkers^{103, 163}, vooral op physiologische gronden, de laatste tijd tot grotere minuutvolumina.

Wij zijn, in navolging van LILLEHEI, bij onze experimenten met honden uitgegaan van het „low flow” principe. Het gewenste minuutvolume van 40-42 ml/kg.min werd eerst berekend, waarna de arteriële pomp zodanig werd ingesteld, dat deze de berekende bloedstroom leverde. Deze stroom werd tijdens het experiment verder constant gehouden.

Een consequentie van het vooraf vaststellen van het minuutvolume is dat met een gefixeerde arteriële stroom wordt gewerkt, onafhankelijk van de hoeveelheid veneus bloed, die uit het dier in het apparaat terugstroomt. Wat de wijze van perfunderen betreft kunnen namelijk twee methoden worden onderscheiden.

1. Het minuutvolume van de arteriële pomp wordt, meestal op de een of andere wijze geautomatiseerd, aangepast aan de hoeveelheid veneus bloed, die vanuit het proefdier in het apparaat stroomt. De veneuze afvoer is hierbij dus bepalend voor de arteriële toevoer. De hoeveelheid bloed in het extracorporale systeem blijft bij deze methode steeds constant, ongeacht veranderingen in het bloed- of vaatvolume van de patient (b.v. door bloedverlies als gevolg van de operatie). Volgens dit principe werken o.a. de Gibbon-machine¹¹⁸ en het apparaat van CRAFOORD en SENNING²⁵.

2. Het minuutvolume van de arteriële pomp wordt ingesteld en vervolgens constant gehouden, onafhankelijk van de afvoer uit de venae cavae. Veranderingen in het bloedvolume van het proefdier veroorzaken wijzigingen in de veneuze afvoer en daar het minuutvolume van de arteriële pomp hieraan niet wordt aangepast, geeft

dit wisselingen in het extracorporale volume. Deze methode wordt door de groep in Minneapolis^{131, 163} en ook door ons gevolgd.

De afvoer van het bloed uit de venae cavae kan, ongeacht of deze al of niet bepalend is voor de arteriële toevoer, op twee manieren geschieden, namelijk of door directe afzuiging met behulp van de veneuze pomp, of via een reservoir waarin het veneuze bloed door hevelwerking wordt opgevangen. Bij het merendeel van onze experimenten met honden werd het bloed direct uit de venae cavae naar de oxygenator gepompt (zie fig. 1). Onder ideale omstandigheden was hierbij het veneuze aanbod steeds groot genoeg om per minuut evenveel bloed af te zuigen als door de arteriële pomp aan het proefdier werd toegevoerd. Bij onze experimenten meenden wij dan ook iedere daling van het niveau in de helix tijdens de perfusie, als bloedverlies te moeten interpreteren. Hiermee ging altijd het dichtzuigen van een van de venae cavae, meestal de vena cava superior, gepaard. Door een bloedtransfusie in de veneuze slang kon dit euvel weer worden verholpen. Werd met deze transfusie niet meer bloed gegeven dan nodig was om dit dichtzuigen juist op te heffen, dan bleek aan het einde van de perfusieperiode de vochtbalans ongeveer in evenwicht te zijn. Voor een verschuiving van het evenwicht tussen de bloedvolumina in en buiten het proefdier zijn, behalve direct bloedverlies als gevolg van de operatie, nog andere oorzaken mogelijk. Zo zou een reflectoire vasodilatatie kunnen optreden ten gevolge van operatieve manipulaties³⁸. Volgens ALEXANDER¹ is het ook mogelijk dat bij een te klein perfunderend minuut-volume een venomotoren tonusverlies optreedt, met als gevolg een ophoping van bloed in het splanchnicusgebied. Dergelijke reacties moeten en kunnen door een zeer zorgvuldige werkwijze echter worden vermeden.

Toch bleken aan het systeem van de directe afzuiging van het bloed uit de venae cavae wel bezwaren te zijn verbonden.

1. De hoogte van het niveau in de helix dient bij deze methode als indicator voor het in evenwicht zijn van het systeem. Komt er bijvoorbeeld door een bloeding te weinig bloed uit het proefdier terug, dan uit zich dit in een daling van het niveau. Het is echter gewenst, dat het niveau in de helix op peil blijft, omdat een grote hoeveelheid bloed in de helix, door het principe van de laminaire stroom, bescherming geeft tegen het ontstaan van gasembolieën (vergl. blz. 30).
2. Door het dichtzuigen van de venae cavae en het weer opheffen

hiervan met bloedtransfusies ontstaat een onrustige perfusie met plotselinge wisselingen in de veneuze bloeddruk. Een voorwaarde voor het verkrijgen van goede resultaten is echter juist een glad verloop van de extracorporale circulatie, waarbij geen ongewenste reflexen optreden.

3. Wanneer een vena cava dicht wordt gezogen, kan de vaatwand worden beschadigd door inzuiging in de zijgaten aan het einde van de veneuze canule.

4. Het dichtzuigen van de vena cava superior zou een schadelijke invloed op de hersenen kunnen hebben. ANDREASEN en WATSON⁶ maakten, om een grotere veneuze afvoer uit hun honden te krijgen, een verbinding tussen de vena cava superior en inferior. Het bloed werd hierbij afgezogen uit de vena femoralis. Deze dieren vertoonden allen een collaps van de vena cava superior met een bleek worden van de tong en de slijmvliezen van de kop. Ook de oogfundus verbleekte en de pupillen werden wijd. Geen van deze honden overleefde de ingreep.

Om de genoemde redenen werd er toe overgegaan het veneuze bloed door middel van hevelwerking te laten afstromen in een reservoir. Het niveau van het bloed in het reservoir ligt ongeveer 50 cm beneden de hoogte van het hart van het proefdier. Van uit dit veneuze reservoir wordt het bloed door de veneuze pomp naar de oxygenator gepompt (zie fig. 4). De hoeveelheid bloed in de helix kan nu constant worden gehouden, omdat het niveau in het veneuze reservoir als indicator voor eventueel verminderde veneuze afvloed kan worden gebruikt. Zo nodig kan een transfusie in het reservoir worden gegeven, hetgeen veel minder invloed op de veneuze bloeddruk van het proefdier heeft dan een transfusie direct in de veneuze slang. Doordat de hoogte van het veneuze reservoir tevens instelbaar is, kan de sterkte van de hevelwerking naar behoefte worden geregeld, wat eveneens een gelijkmatig verloop van de perfusie bevordert.

Hoewel volgens het "low flow" principe werkend, goede praktische resultaten werden bereikt, bleek toch langzamerhand uit verschillende publicaties, die door eigen waarnemingen werden bevestigd (zie hoofdstuk VI onder E), dat het gewenst is door perfusies met grotere minuutvolumina de fysiologische toestand meer te benaderen. Derhalve werd overwogen om de gefixeerde arteriële stroom van 40-42 ml/kg.min te verlaten en over te gaan op een groter

minuutvolume. Dit werd evenwel bemoeilijkt door de methode van *partiële omleiding*, die door ons aan het begin van iedere perfusie wordt toegepast. Hierbij wordt, nadat alle aansluitingen tussen de hond en het apparaat zijn gemaakt, de extracorporale circulatie begonnen zonder dat de teugels om de gecanuleerde venae cavae zijn dichtgetrokken. Op deze wijze wordt slechts een gedeelte van het veneuze bloed omgeleid naar het hart-long apparaat, terwijl het overige deel normaal doorstroomt naar het rechter atrium. Dit heeft het voordeel dat het organisme even gelegenheid krijgt om zich aan te passen aan de veranderde omstandigheden, de grote hoeveelheid vreemd bloed en het temperatuursverschil. Zo zijn bij onze experimenten nooit de veranderingen op het electro-encephalogram (E.E.G.) waargenomen, die THEYE ¹⁶² toeschrijft aan de plotselinge toediening van koud bloed. Verder kan aan de veneuze afvoer naar het apparaat, de arteriële en veneuze bloeddruk en aan het E.E.G. worden gecontroleerd of alle canules goed liggen. Zonder dat het proefdier acuut gevaar loopt kan zodoende worden gewacht tot een voldoende aanpassing is bereikt en de toe- en afvoer in evenwicht zijn, voordat tot afsluiting van de venae cavae en openen van het hart wordt overgegaan. Tenslotte heeft het eveneens voordelen om de extracorporale circulatie te beëindigen met een periode van partiële omleiding. Er kan nu eerst worden afgewacht of het hart de veneuze toevoer in voldoende mate kan uitwerpen, voordat het het volledige veneuze aanbod weer moet verwerken. Dat door deze werkwijze de totale extracorporale circulatie periode iets langer wordt, wordt voor deze verhoging van de veiligheid graag aanvaard.

Zou evenwel van de aanvang van de extracorporale circulatie af worden gewerkt met een stroom groter dan ongeveer 42 ml/kg.min, dan zou naar verhouding minder bloed doorstromen naar het rechter atrium, waardoor het nut van de partiële omleiding verloren zou gaan. Om de partiële omleiding te kunnen handhaven en toch tijdens de totale omleiding met een groter minuutvolume te kunnen werken, wordt de extracorporale circulatie begonnen met een stroom van 40-42 ml/kg.min. Blijkt de circulatie in balans te zijn, dan wordt het toerental van de arteriële pomp vergroot tot het gewenste minuutvolume is bereikt. Zijn toe- en afvoer daarna nog in evenwicht, dan kan tot totale omleiding worden overgegaan. Zou eventueel tijdens de totale omleiding blijken, bijvoorbeeld uit een te lage veneuze

zuurstofverzadiging of uit een slechter wordend E.E.G., dat het minuutvolume toch nog niet voldoende is, dan kan het toerental van de arteriële pomp nog verder worden opgevoerd.

Bij de definitieve werkwijze, die bij de laatste experimenten met honden goed is bevallen, wordt dus met een stroom groter dan 42 ml/kg.min geperfundeerd. Daar het basale hart-minuutvolume evenwel nog lang niet is bereikt, moet deze werkwijze toch nog als "low flow" methode worden beschouwd. Hierbij wordt wel het minuutvolume van de arteriële pomp naar behoefte geregeld, maar nog steeds onafhankelijk van de veneuze afvoer. De hoeveelheid, door hevelwerking afstromend, veneus bloed blijkt evenwel het arteriële aanbod goed te volgen. Doordat wij de hoeveelheid bloed in de helix, door het regelen van het toerental van de veneuze pomp, steeds constant houden, komt een eventueel bloedverlies enkel tot uiting door een daling van het niveau in het veneuze reservoir. Daar de arteriële toevoer hiervan onafhankelijk is, stroomt er in dat geval meer bloed in het proefdier dan er uit komt. Dit gaat door tot toevoer en afvloed weer in evenwicht zijn gekomen. Wordt door een transfusie in het veneuze reservoir het niveau hierin op peil gebracht, dan kan dat worden beschouwd als een transfusie in het proefdier.

Voor de aanvang van de extracorporale circulatie wordt het niveau in het veneuze reservoir genoteerd (niveau I). Tijdens de partiële omleiding (minuutvolume bij het begin 40 ml/kg.min en vervolgens vergroot tot de gewenste bloedstroomsnelheid) blijft dit niveau steeds constant, doordat de veneuze hevel drainage-afvoer juist zoveel wordt afgeklemd dat er evenveel bloed in het reservoir stroomt als het minuutvolume van de arteriële pomp bedraagt. De mate van afklemming is hierbij een omgekeerde functie van de grootte van het perfusievolume. Bij de overgang op totale omleiding moet de belemmering van de veneuze afvloed geheel worden opgeheven, daar anders de veneuze bloeddruk te hoog wordt. Zodra de belemmering van de veneuze afvloed is opgeheven, stijgt het niveau in het veneuze reservoir en blijft op een hoger peil weer constant (afgezien natuurlijk van eventueel bloedverlies en transfusies). Wordt om de een of andere reden tijdens de totale omleiding het minuutvolume nog vergroot, dan uit dit zich nu in een daling van het niveau tot een wat lager peil; hierop blijft het dan weer constant. Dit gaat echter niet zover dat niveau I weer wordt bereikt, waar-

schijnlijk doordat het perfusievolume bij onze experimenten met honden steeds beneden het natuurlijke hart-minuutvolume blijft. Wordt tenslotte tijdens de partiële omleiding aan het einde van de perfusie, de veneuze afvoer weer gedeeltelijk afgeklemd en daalt het peil in het veneuze reservoir tot niveau I, dan mag worden aangenomen dat het oorspronkelijke circulerende bloedvolume van de hond weer is hersteld. Dit systeem werkt in de praktijk zo goed, dat het niet nodig is bij de experimenten met honden als routine een vochtbalans bij te houden.

Uit het voorgaande blijkt, dat er tijdens de totale omleiding een duidelijke samenhang bestaat tussen de grootte van de arteriële toevoer en het bloedvolume van de hond. Ook bij de proeven van GIANELLI⁵⁶ komt dit duidelijk tot uiting. Deze onderzoeker vindt zelfs dat het bloedvolume van zijn proefdieren dermate afhankelijk is van de perfunderende stroom, dat bij een arteriële toevoer groter dan het natuurlijke hart-minuutvolume ook het bloedvolume van de hond groter is dan onder normale omstandigheden. Aangezien, zoals in het volgende nader zal worden besproken, bij een vergroting van het perfusievolume de arteriële bloeddruk stijgt en de veneuze druk doorgaans constant blijft, is het waarschijnlijk dat de invloed van het perfusievolume op het bloedvolume van de hond tot stand komt via toenemende pressoreceptoren prikkeling, die leidt tot vasodilatatie in sommige, bij kleinere minuutvolumina weinig doorstroomde, vaatgebieden.

Wat betreft de arteriële bloeddruk tijdens de totale omleiding vermeldt DEWALL³⁵, dat bij bloedstromen van 40 ml/kg.min en hoger de gemiddelde druk in de regel boven 90 mm Hg ligt. Bij onze experimenten met honden werd daarentegen bij een stroom van 40-42 ml/kg.min een arteriële bloeddruk van slechts gemiddeld 65 mm Hg gevonden, wat meer in overeenstemming is met de bevindingen van PANETH¹³². Door PANETH werd echter, evenals door vele andere onderzoekers, de stroom per minuut omgerekend op het lichaamsoppervlak*, daar het basaalmetabolisme meer evenredig is met het lichaamsoppervlak dan met het gewicht. Er bleek dan een goede correlatie te bestaan tussen het minuutvolume per m² lichaamsoppervlak en de gemiddelde arteriële bloeddruk. Bij een

* Zie voor deze berekening blz. 72.

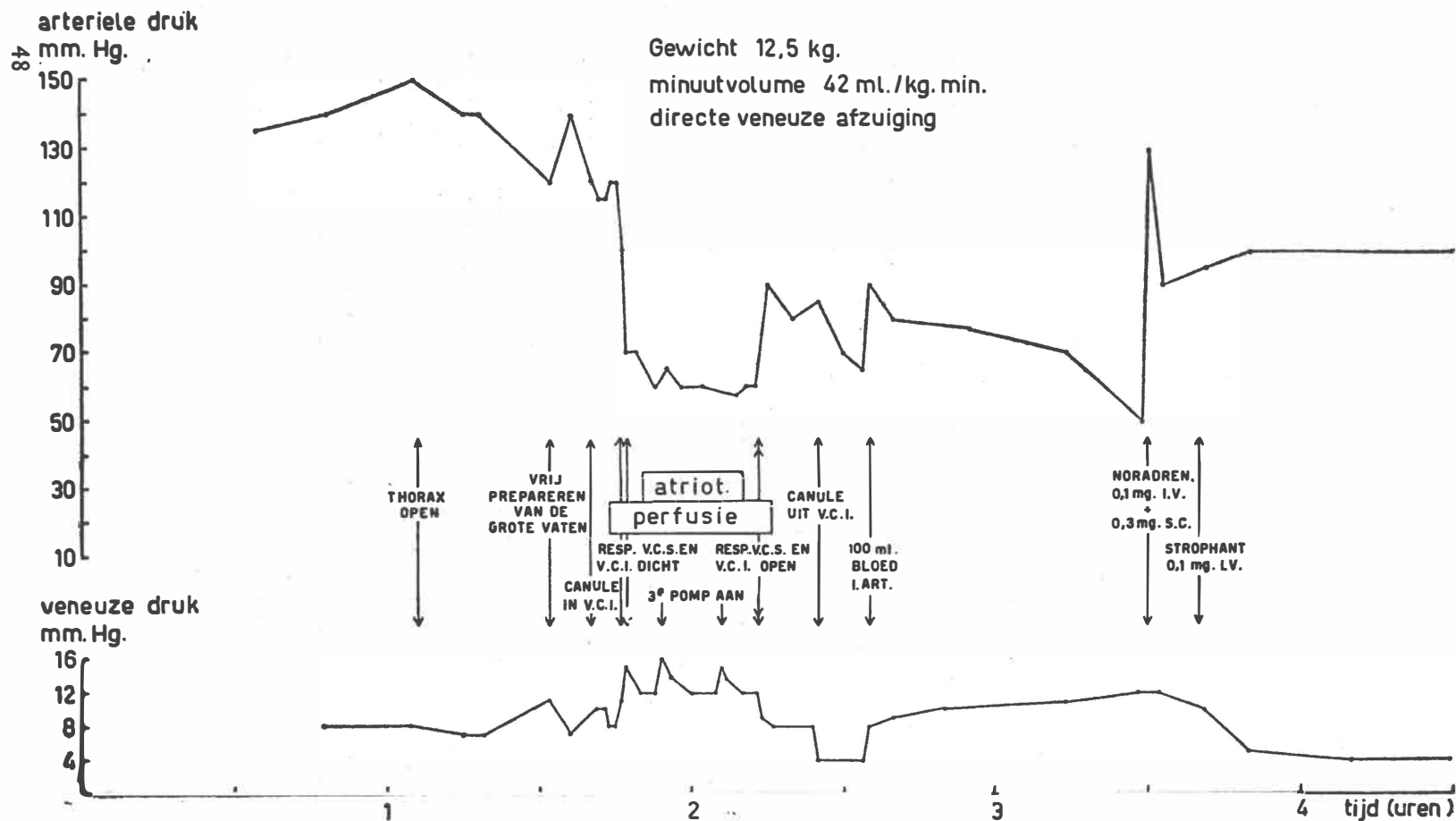


Fig. 19. Verloop van de arteriële en veneuze bloeddruk (gemiddelde drukken) tijdens een hondproef waarbij een atriectomie werd verricht.

stroom van $0.9 \text{ l/m}^2\text{.min}$ vond hij een druk van gemiddeld 60 mm Hg en bij $1.2 \text{ l/m}^2\text{.min}$ een van 80 mm Hg. Voor het gewicht van onze honden kwam een stroom van 40-42 ml/kg.min overeen met ongeveer $0.9 \text{ l/m}^2\text{.min}$ en daarbij werd door ons een arteriële bloeddruk van 60-70 mm Hg gevonden, zoals ook in figuur 19 is te zien. Deze figuur toont schematisch het verloop van de arteriële en de veneuze bloeddruk, zoals die doorgaans werden gevonden, wanneer voor de afvoer van het veneuze bloed de methode van directe afzuiging werd toegepast. De details van deze curven zijn niet alle ontleend aan dezelfde proef, maar werden wel regelmatig bij onze experimenten waargenomen. De curven geven de *gemiddelde* bloeddrukken weer, daar ze respectievelijk met een kwik- en een watermanometer in de arteria en vena femoralis werden gemeten.

Toch is het minuutvolume niet de enige factor die de arteriële bloeddruk tijdens de perfusie bepaalt. Uit onze experimenten blijkt duidelijk dat de haemodynamische toestand van het proefdier vóór de perfusie, de druk tijdens de perfusie sterk beïnvloedt. Zo tonen de drukcurven van experiment 53 (fig. 20, blz. 61), waarbij toch met een bloedstroom van 51.5 ml/kg.min werd gewerkt, dat de arteriële bloeddruk constant blijft op een niveau van slechts 50 mm Hg. Maar bij dat experiment had de bloeddruk tevoren al aanzienlijke wisselingen ondergaan.

De toestand van de circulatie vóór de perfusie kan door verscheidene factoren sterk worden beïnvloed.

1. Zoals bekend kan hypoventilatie met koolzuurretentie een verhoging van de arteriële bloeddruk geven. Hieraan is de aanvankelijke stijging in fig. 19 toe te schrijven. Wanneer de thorax eenmaal open is daalt de arteriële koolzuurspanning en gelijktijdig hiermee de arteriële bloeddruk.
2. Ook de druk die bij de ventilatie wordt uitgeoefend, is van belang. Sterke overdruk bij gesloten thorax en een ongunstige verhouding tussen inspiratie- en expiratiephase kunnen de bloedtoevoer naar het hart aanzienlijk belemmeren.
3. Bij vele proefdieren werd na het inbrengen van de catheters voor de drukmeting een hoge arteriële bloeddruk en een duidelijke tachycardie gevonden, hoewel geen hypercapnie bestond. De oorzaak hiervan is waarschijnlijk het gebruik van pentothal voor de inleiding van de narcose⁶⁶.
4. De grote vaten in de thorax moeten worden vrijgeprepareerd om

er teugels omheen te kunnen leggen. Dit dient te geschieden zonder dat er druk op deze vaten wordt uitgeoefend. Worden de venae cavae wel gecompriëerd tijdens het prepareren, dan treedt een verhoging van de veneuze en een daling van de arteriële bloeddruk op. Een voorbeeld hiervan is te zien in fig. 19. Verder vermeldt DODRILL³⁸ dat trekken aan de rechter longhilus, speciaal bij honden, met aanzienlijke reflexen gepaard kan gaan.

5. De obstructie van de venae cavae door de reeds ingebrachte maar nog niet functionerende canules kan een belangrijke stroombelemmering geven. Met het oog hierop wordt ongeveer de helft van de diameter van de venae cavae gekozen als maat voor deze canules. Toch is de invloed van de obstructie niet onaanzienlijk, zoals in fig. 19 is te zien.

Gezien de hierboven onder 4 en 5 genoemde ervaringen is het begrijpelijk, dat eerst de arteriële canule wordt ingebracht en aangesloten. Door daarna de operatieve handelingen kortstondig te onderbreken, kan het organisme gelegenheid worden gegeven om zich te herstellen. Een kleine arteriële bloedtransfusie uit het hart-long apparaat kan hierbij soms goed helpen. Dat de arteriële canule het eerst wordt ingebracht is tevens een veiligheidsmaatregel voor het geval dat bij het moeilijke prepareerwerk een bloeding zou ontstaan. Het inbrengen van de veneuze canules is dus de laatste handeling voordat de extracorporale circulatie wordt ingeschakeld.

Wordt volgens bovenstaande richtlijnen gehandeld, dan komen bij het begin van de extracorporale circulatie en tijdens de periode van partiële omleiding slechts geringe schommelingen in de arteriële en veneuze bloeddruk voor. De veneuze bloeddruk, die ten gevolge van de obstructie van de venae cavae door de canules iets is gestegen, daalt tijdens de partiële omleiding weer tot het oorspronkelijke niveau en de arteriële bloeddruk blijft ongeveer op peil met normale pulsaties. Bij de overgang van partiële op totale omleiding daalt de arteriële bloeddruk onmiddellijk tot ongeveer 60 mm Hg, terwijl de pulsaties verdwijnen. Het gedrag van de veneuze bloeddruk, bij de overgang op totale omleiding, hangt af van de methode van veneuze afvoer. Bij de hevel drainage blijft deze druk steeds laag. Daarentegen stijgt hij naar een vrij hoog niveau wanneer de directe afzuigmethode wordt toegepast. Een verklaring is waarschijnlijk te vinden in het op blz. 46 beschreven fenomeen, dat er bij hevel drainage en een klein minuutvolume een verplaatsing van bloed van het proefdier naar het

extracorporale systeem plaats vindt. Bij de methode van directe afzuiging wordt deze verplaatsing van bloed verhinderd, doordat evenveel wordt afgezogen als toegevoerd.

Een vergelijking van het verloop van de veneuze drukcurve, zoals waargenomen bij de proef van fig. 19, met die van fig. 20, toont het nut van de heveldrainage methode voor de afvoer van het veneuze bloed. Fig. 19 is afkomstig van een experiment waarbij het bloed nog direct uit de venae cavae werd gezogen. Hierin is te zien dat de veneuze druk tijdens de totale omleiding niet alleen op een vrij hoog niveau ligt, maar ook nog steile stijgingen vertoont bij het aanzetten van de pomp van het intracardiale afzuigstelsel. Deze pomp perst het bloed uit het coronair reservoir direct in de veneuze lijn (vergelijk fig. 1), waardoor de afvoer uit de venae cavae tijdelijk wordt belemmerd. Bij het experiment van fig. 20 is daarentegen de methode van heveldrainage toegepast; de veneuze bloeddruk blijft nu laag. Dat hierbij het aanzetten van de pomp van het intracardiale afzuigstelsel niet in drukverhoging tot uiting komt, is te danken aan het feit dat het coronair bloed nu in het veneuze reservoir wordt gepompt (vergelijk fig. 4). De afvloed van het bloed uit de venae cavae wordt dus niet belemmerd.

De voortgezette, continue waarneming van de arteriële en de veneuze bloeddruk heeft ons tevens enig inzicht verschaft in de haemodynamische toestand van het proefdier na de perfusie. Wanneer de teugels om de venae cavae worden losgemaakt stijgt de arteriële druk als regel steil en onmiddellijk, terwijl de pulsaties terugkeren. Wanneer de directe afzuigmethode wordt toegepast, daalt gelijktijdig de veneuze druk. Wordt echter de heveldrainage methode gebruikt, dan stijgt de veneuze druk iets bij de overgang van totale op partiële omleiding (fig. 20). Dit komt doordat de veneuze slang dan gedeeltelijk wordt afgeklemd om het oorspronkelijke bloedvolume van het proefdier te herstellen (vergelijk blz. 47). Na het beëindigen van de extracorporale circulatie vertoont de veneuze druk nog een geringe daling wanneer de canules uit de venae cavae worden verwijderd. De arteriële bloeddruk ligt dan in de regel bij 100 mm Hg.

In fig. 19 wordt evenwel een beeld getoond waarbij de arteriële druk, na de aanvankelijke stijging, een dalende tendens vertoont, die slechts even wordt onderbroken tijdens het uitnemen van de veneuze canules. Volgens onze ervaring komen voor deze bloeddrukdaling practisch slechts twee oorzaken in aanmerking: een te gering circu-

lerend bloedvolume of decompensatie van het hart. Voor het differentiëren tussen deze mogelijkheden zou een eenvoudige en enkele malen herhaalbare methode ter bepaling van het circulerende bloedvolume een grote hulp zijn. De gebruikelijke methoden zijn echter te omslachtig en in onze handen te onbetrouwbaar om voor toepassing in aanmerking te komen. Een praktische methode ter differentiatie werd evenwel gevonden in de vergelijking van de arteriële met de veneuze bloeddruk. Bij een lage arteriële en een lage veneuze druk kan veilig bloed worden toegediend. Wordt evenwel een verhoogde veneuze bloeddruk gevonden, dan is bloedtoediening zeer gevaarlijk. Bij honden is in dat geval het geven van cardiotonica, eventueel gecombineerd met venasectie de beste therapie. In fig. 19 is te zien, dat de tensiedaling eerst met bloed wordt bestreden, omdat de veneuze druk laag is. Dit blijkt echter slechts tijdelijk te helpen. De arteriële druk daalt weer en de veneuze druk stijgt geleidelijk. Daarop wordt 0.1 mg noradrenaline intraveneus gegeven en 0.3 mg subcutaan; hierna wordt 0.1 mg strophantine intraveneus gegeven. De arteriële bloeddruk blijft daarna constant op 100 mm Hg, terwijl de veneuze druk daalt. Daar het in gevallen als dit laatste aankomt op de verbetering van de hartactie, werd bij latere experimenten niet eerst noradrenaline geïnjiceerd, maar tijdig strophantine toegediend.

Hoofdstuk VI

EXPERIMENTEN MET HONDEN

A. DONORBLOED

Bij operaties met behulp van een hart-long apparaat zijn vrij grote hoeveelheden donorbloed nodig. De helix moet gevuld zijn en blijven met een hoeveelheid bloed die minstens gelijk is aan 1 x het minuutvolume (zie blz. 30). Daarbij eisen oxygenator, ontschuimer en toe- en afvoerslangen nog een aanmerkelijke hoeveelheid bloed. Wat dan nog aanwezig moet zijn als werkvoorraad in de beide reservoirs en voor bloedtransfusie hangt voornamelijk af van de veiligheidsmarge, die wordt genomen. Om de gedachten te bepalen zij hier medegedeeld, dat voor de toepassing bij de mens 6 liter bloed gereed wordt gehouden. Bij de hondeprouven moet noodgedwongen met kleinere hoeveelheden genoegen worden genomen, zodat steeds wordt gestreefd naar een werkwijze waarbij met de kleinste hoeveelheden donorbloed kan worden volstaan. Het gevolg van deze handelwijze is echter dat wel eens een dier wordt verloren, doordat onverwacht bloedverlies niet adequaat kan worden gecompenseerd.

Doordat het bloed van de operatiehond met een ongeveer evengrote hoeveelheid donorbloed wordt vermengd, is het niet geoorloofd om het donorbloed, dat tijdens de extracorporale circulatie wordt gebruikt, met citraat onstolbaar te maken. Dit met het oog op het gevaar van citraatintoxicatie (daling van geïoniseerd plasma calcium). Dialysebloed⁷⁰ komt hiervoor niet in aanmerking, omdat dit bij de vermenging met het calciumhoudende bloed van het proefdier, zijn onstolbaarheid verliest. Over de dialyse van hondebloed (dat zeer snel haemolyseert) is trouwens nog erg weinig bekend. Men is dus aangewezen op heparinebloed. Na de perfusie kan citraatbloed worden gebruikt.

De transfusieflessen, waarin het donorbloed zal worden opgevangen, worden tevoren gesiliconeerd. Hiertoe worden de flessen eerst

gedurende 24 uur in een 0,2 procentige Dref^t* oplossing te weken gezet, vervolgens huishoudelijk gereinigd, met gedestilleerd water omgespoeld en gedroogd. Daarna wordt op de binnenwand een siliconenlaag gebracht, door de flessen te wentelen met een oplossing die 20 delen Dow Corning D.C. 1107** op 80 delen benzol bevat. Na uitlekken wordt deze laag er op gebakken door de flessen gedurende 10 minuten in een stoof van 150° C te plaatsen. Nadat ze een dag open hebben gestaan, zodat ook de laatste benzoldamp is verdwenen, zijn de flessen gereed om te worden gesteriliseerd. Voordien wordt echter in navolging van LILLEHEI¹⁰⁰ en SENNING¹⁵³, 50 ml glucose 5 % in elke fles van 500 ml gedaan, waaraan na de sterilisatie nog 20 mg heparine wordt toegevoegd.

Bij de aanvang van de extracorporale circulatie moet het hart-long apparaat meteen zuurstofrijk bloed kunnen leveren. Dit geeft bij de dierexperimenten geen moeilijkheden, daar door de opoffering van een grote slagader van de donorhond, meteen arterieel bloed kan worden opgevangen om de apparatuur mee te vullen. Bij de toepassing bij de mens echter moet of opgevangen veneus bloed eerst worden geoxygeneerd door het hart-long apparaat kortgesloten rond te laten pompen, of bloed met een hoge zuurstofverzadiging van de donor worden verkregen op de methode zoals beschreven door WARDEN et al.¹⁶⁴.

Ondanks het feit, dat het bloed van de donorhonden zowel onderling als met dat van het proefdier werd gekruist, werden in de beginperiode talrijke transfusiereacties waargenomen. De ernstigste hiervan waren sterke tensiedalingen, die vrijwel onmiddellijk na de toediening van het donorbloed optraden, moeilijk waren te bestrijden en verscheidene malen tot de dood van het proefdier leidden. Naarmate onze techniek verbeterde, het donorbloed niet langer dan 3-4 uren vóór de operatie werd afgenomen en het bij kamertemperatuur werd bewaard, verdwenen deze moeilijkheden. Bij de kruisproeven werd door ons in geen enkel geval agglutinatie waargenomen; dit in tegenstelling tot HELMSWORTH⁶², die in 25 % van zijn kruisproeven agglutinatie der erythrocyten waarnam. OLSON¹²⁷ wijt deze variabiliteit in de resultaten van de kruisproeven aan het meer of minder fibrino-geenvrij zijn van het kruisserum. Op grond van onze eigen ervaring werden in het verloop van de serie experimenten in vivo de kruis-

* Procter and Gamble.

** Dow Corning Corporation, Midland, Michigan. U.S.A.

proeven langzamerhand achterwege gelaten, temeer daar deze een extra belasting van het team betekenden. Het is mogelijk dat één fatale afloop hierop is terug te voeren (vergelijk blz. 103).

De eerste serie honden, die een operatie met behulp van het hart-long apparaat hadden ondergaan, bleken zeer laat wakker te worden. Toch waren geen neurologische of andere stoornissen aantoonbaar. De veronderstelling werd geopperd, dat de lange naslaap werd veroorzaakt door het nog in het donorbloed aanwezige pentothal, dat voor de narcose tijdens het afnemen was gebruikt. NOORDZIJ ¹²⁴ heeft de hoeveelheid pentothal in dit bloed bepaald; dit bleek zo weinig te zijn, dat hieraan geen noemenswaardige invloed mocht worden toegekend. Hiertegenover staan echter de onderzoeken van MILNES ¹¹⁷. Honden die een extracorporale circulatie hadden ondergaan, kon hij weer in narcose brengen met een transfusie van bloed, dat onder barbituraat anaesthesie was opgevangen. Ook andere onderzoekers hebben met deze moeilijkheid te kampen gehad. DREW et al. ³⁹ verdoven hun honden nu met electrocutie en DEWALL et al. ³⁵ vermelden, dat ze de donorhonden alleen een kortwerkend spier-relaxans (anectine) toedienen. Door ons wordt tegenwoordig voor de anaesthesie van de donorhonden een mengsel van lachgas en zuurstof gebruikt, in de verhouding van 2 : 1 in een half gesloten systeem. Voor de intubatie wordt gebruik gemaakt van succinylbicholine. Daarbij wordt ter plaatse van de huidincisie locaalanaesthesie gegeven. Sinds de invoering van deze techniek werd dit late ontwaken van de honden niet meer gezien, tenzij andere factoren in het spel waren (zie blz. 102).

B. VOORBEREIDENDE MAATREGELEN

Op een speciale honde-operatietafel wordt een matras gelegd, bestaande uit PVC slangen waardoor water van ongeveer 39° C stroomt. Hiermede kan afkoeling van de hond tijdens de langdurige operatieve ingreep worden voorkomen. De sterkste afkoeling treedt echter op tijdens de extracorporale circulatie; in deze periode kan het water in de matras naar behoefte warmer worden gemaakt.

De hond wordt in rugligging op deze tafel vastgebonden, zonder te voren een premedicatie te hebben gehad. De narcose wordt ingeleid met pentothal intraveneus in een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht. Voor de intubatie wordt gebruik gemaakt van

succinylbicholine. De hond wordt verder gedurende de gehele narcose met de hand geventileerd, met een mengsel van lachgas en zuurstof in de verhouding van 2 : 1. Hierbij wordt er voor gezorgd niet te hyperventileren. Het streven is er namelijk op gericht om het plasma-bicarbonaatgehalte op peil te houden, hetgeen door bepalingen wordt gecontroleerd (zie tabel IV). Met het lachgas / zuurstof mengsel wordt wel een analgesie bereikt, maar de hond blijft niet rustig. Daarom wordt als spierrelaxans succinylbicholine in intermitterende doses intraveneus gegeven. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het feit dat dit middel bij honden een langere werkingsduur heeft dan bij de mens ¹⁶⁶. Wordt tijdens de extracorporale circulatie met een klein minuutvolume geperfundeed, dan wordt van het begin van de perfusie af, geen spierrelaxans meer gegeven. De indruk werd namelijk verkregen, dat door de perfusie de werkingsduur zeer wordt verlengd, zodat na afloop de spontane ademhaling moeilijk op gang komt. Wordt met een grotere bloedstroom gewerkt, dan is men wel gedwongen iets bij te geven. Dit veroorzaakt na afloop geen moeilijkheden, wanneer consequent met de kleinst mogelijke dosis wordt volstaan. Tijdens de totale omleiding van de circulatie door het hart-long apparaat worden de longen niet geventileerd, maar in een half gecollabeerde toestand gehouden met hetzelfde lachgas / zuurstof mengsel. Dat wij de longen niet geheel laten samenvallen berust op de ervaring, dat de longen van honden na een volledige collaps zeer moeilijk weer tot ontplooiing zijn te brengen.

Zodra de hond in narcose is wordt een intraveneus infuus aangelegd en worden de verschillende apparaten aangesloten ter registratie van arteriële- en veneuze bloeddruk, electrocardiogram (E.C.G.), electro-encephalogram (E.E.G.) en rectaal- en oesophagustemperatuur. Voor de meting van de arteriële en veneuze bloeddruk worden polytheen catheters opgeschoven in respectievelijk de arteria en vena femoralis. Deze catheters worden ieder verbonden aan een kranenstuk, waardoor het mogelijk is om afwisselend druk te meten en de catheters te doorstromen. Via deze kranenstukken kunnen ook bloedmonsters worden afgenomen. Aan de transfusieflenzen met isotonische zoutoplossing die voor de doorstroming van de catheters worden gebruikt, wordt 10 mg heparine per 500 ml oplossing toegevoegd om stolling in de catheters te voorkomen. In de fles die dient om de arteriële catheter te doorstromen wordt een druk van 200 mm Hg gehandhaafd.

Voor de afleidingen van het electrocardiogram worden naald-electroden gebruikt; het electro-encephalogram wordt afgeleid via twee plaalectroden*, die respectievelijk frontaal en occipitaal even terzijde van het midden van de kop worden aangelegd. Een stevig contact tussen elektroden en huid is essentieel daar anders E.C.G.-golven het E.E.G.-beeld verstoren. E.C.G., E.E.G., arteriële en veneuze druk worden gezamenlijk op een direct schrijvende apparaat** geregistreerd. Om een storingvrije registratie te bereiken is het van belang alle apparatuur via de kortste weg te aarden op één centrale aardleiding, welke niet in verbinding staat met de aarde van het lichtnet. Eerst wanneer de registratie-apparatuur feilloos blijkt te werken, wordt overgegaan tot de eigenlijke operatie. Ondertussen wordt het hart-long apparaat in gereedheid gebracht.

C. OPSTELLING VAN HET HART-LONG APPARAAT

De slangen en verbindingstukken waaruit het apparaat wordt opgebouwd, worden voor de dierexperimenten niet gesteriliseerd, doch zijn van te voren grondig huishoudelijk gereinigd. Alleen de arteriële en veneuze canules met die gedeelten van de toe- en afvoerslangen die in het operatiegebied komen te liggen, zijn wel in de autoclaaf gesteriliseerd.

Tijdens de opbouw van het apparaat uit de diverse onderdelen worden de ontschuimer, de eerste winding van de helix en de beide reservoirs gesiliconeerd. Dit geschiedt door de binnenwand te bestrijken met een dunne laag siliconenpasta (zie blz. 9). Bij de montage worden alle verbindingen, waar van binnen uit druk op kan komen te staan, met een koperdraadje beveiligd. Is dit gereed, dan wordt de apparatuur gevuld met steriele isotonische zoutoplossing. Hiermede wordt het tevoren berekende minuutvolume ingesteld door regeling van het toerental van de arteriële pomp. Op deze wijze kan ook een calibratie voor eventueel tijdens de perfusie nog te gebruiken hogere minuutvolumina worden uitgevoerd. De pomp dient hiertoe occlusief te zijn, daar anders het slagvolume wordt beïnvloed door de tegendruk die in de slang, distaal van de pomp, heerst. CROSS²⁹ heeft aangetoond dat tot een maximum tegendruk van 400 mm Hg, het

* Tegenwoordig worden hiervoor bij de hondproeven ook naaldelectroden gebruikt.

** SCHWARZER, München.

slagvolume van een vingerpomp, die zijn rubber pompslang volledig afsluit, niet verandert. Of hierbij bloed of een zoutoplossing wordt gebruikt, maakt geen verschil. Wordt bij de methode van de directe afzuiging ook het intracardiale afzuigstelsel gebruikt, dan is het van belang om het maximaal toelaatbare minuutvolume van de 3e pomp te bepalen. Is het minuutvolume van deze pomp namelijk groter dan dat van de veneuze pomp, dan bestaat het gevaar dat lucht vanuit het intracardiale afzuigstelsel, via de veneuze slang, retrograad in het proefdier wordt gepompt. Nadat het instellen van de 3e pomp is geschied wordt de apparatuur weer leeggepompt.

Zo kort mogelijk voordat het apparaat aan het proefdier wordt aangesloten, wordt het met donorbloed gevuld. Tevoren zijn van een monster van dit donorbloed de bloedgaswaarden bepaald, zodat eventueel nog correcties kunnen worden aangebracht. Eerst wordt de helix gevuld, door het bloed uit de transfusieflessen voorzichtig boven in de ontschuimer te schenken. Van hier stroomt het bloed in de helix. Aan de transfusiestandaard van het apparaat worden flessen bloed gehangen, waaruit de veneuze kant van het stelsel wordt gevuld. Is het bij een experiment de bedoeling om het hart te openen, dan kan vanuit de transfusieflessen ook bloed in het coronair reservoir worden gebracht door de occlusie van de derde pomp even op te heffen. Het is niet noodzakelijk dat in dit reservoir voor de aanvang van de perfusie al een voorraad bloed aanwezig is, maar het handhaven van vaste niveau's wordt er wel door vereenvoudigd, terwijl de beschadigende invloed van het intracardiale afzuigstelsel op het bloed er iets door wordt verminderd.

Is het apparaat gevuld, dan wordt het bloed in het kortgesloten extracorporale stelsel rondgepompt. Dit geschiedt bij gebruik van de directe afzuigmethode door middel van twee korte slangetjes die in één polytheen maatcilinder uitmonden en bij gebruik van hevel-drainage door een slang, die het distale uiteinde van het bloedfilter verbindt met het veneuze reservoir. Er wordt rondgepompt met het vastgestelde minuutvolume en de bijbehorende zuurstofstroom, wat bij de toepassing bij de mens meteen de gewenste oxygenatie van het veneuze donorbloed geeft. Het rondpompen in een kortgesloten circuit is ook van belang om eventuele gasbellen te kunnen verdrijven, terwijl tevens alle bij de vulling niet bereikte slangen nu met bloed worden gevuld.

Bij de aanvang van het kortgesloten rondpompen duurt het enige

tijd voordat het bloed, via oxygenator en ontschuimer, de vloeistofspiegel in de helix bereikt, waardoor dit niveau aanzienlijk kan dalen. Door middel van bloedtransfusies in de veneuze kant van het systeem tijdens het rondpompen wordt bereikt dat het niveau in de helix weer op peil komt en dat, bij gebruik van een veneus reservoir, hierin een behoorlijke veiligheidsmarge aanwezig is. Wordt de methode van directe afzuiging toegepast, dan moet de veneuze pomp nu zodanig worden ingesteld dat zijn minuutvolume precies gelijk wordt aan dat van de arteriële pomp. Het niveau van het bloed in de maatcylinder is hiervoor een goede indicator. Is een evenwichtstoestand verkregen, dan worden, nadat eventueel een bloedmonster is genomen, de verschillende niveau's afgelezen en genoteerd. De pompen worden stilgezet en de zuurstofstroom tot ongeveer 0.5 l/min verminderd. Door dit laatste wordt bereikt, dat het schuim uit de oxygenator niet verder naar de ontschuimer overloopt, zodat een eventueel overstromen van de helix tijdens het stilstaan wordt voorkomen. De zuurstofstroom wordt niet geheel afgesloten, om te voorkomen dat bloed in de zuurstofverstuiver zou dringen. De kortsluit-slang(en) wordt(en) nu verwijderd, waarna het hart-long apparaat gereed is voor aansluiting aan het proefdier.

D. THORACOTOMIE EN PERFUSIE

De eigenlijke operatie is intussen begonnen. Nadat de arteria carotis dextra is vrijgeprepareerd, wordt de hond half op de linker zij gelegd en steriel afgedekt. De thoracotomie wordt uitgevoerd via de 5e intercostaalruimte rechts. Met het oog op een nauwkeurige bloedstelping wordt veelvuldig gebruik gemaakt van het diathermische mes, hetgeen van groot belang blijkt ter voorkoming van nabloedingen. Nadat de thorax is geopend, wordt eerst via een steekopening in de rechter thoraxwand een drain ingebracht, zodat bloed dat in de thorax loopt continu kan worden afgezogen. Dan wordt de vena azygos afgebonden en worden teugels om de beide venae cavae gelegd. Dit kan bij een hond extrapericardiaal geschieden, zodat hierna pas het pericard wordt geopend. Bij deze manipulaties wordt er angstvallig tegen gewaakt de veneuze bloedstroom naar het hart te belemmeren. De hond krijgt vervolgens intraveneus heparine in een dosis van 1.5 mg/kg lichaamsgewicht, waarna de arteriële canule in de arteria carotis dextra wordt ingebracht. Deze canule mag niet te

ver worden doorgeschoven, daar anders de toevoer naar de arteria vertebralis dextra kan worden geblokkeerd. De bloedvoorziening van de hersenen wordt bij een hond namelijk meer bepaald door de vertebraal arteriën dan door de carotiden⁴². Nadat de arteriële canule goed is gefixeerd, worden de uiteinden van de steriele slangen voor toe- en afvoer en voor het intracardiale afzuigstelsel bevestigd aan de corresponderende aansluitstukken van het hart-long apparaat. De arteriële slang wordt nu door enige slagen van de pomp gevuld en daarna bevestigd aan de reeds ingebrachte canule. Hierbij wordt er nauwlettend op toegezien, dat er geen gasbelletjes in de slang komen. Alle verbindingen worden met een koperdraadje beveiligd, waarna nog wordt gecontroleerd of het niveau in de helix niet stijgt onder invloed van de bloeddruk van de hond. Dit zou er namelijk op wijzen dat de pomp niet voldoende occlusief is, waardoor het tevoren ingestelde minuutvolume zich door de tegendruk tijdens de perfusie zou kunnen wijzigen.

Vervolgens worden twee beursnaden gelegd, respectievelijk op het rechter hartoor en het rechter atrium, waardoor de veneuze canules zullen worden ingebracht. Alvorens hiertoe over te gaan wordt evenwel enige ogenblikken gewacht om, zonodig, de circulatie de kans te geven zich weer te herstellen (vergelijk blz. 50). Eventueel kan nog een transfusie uit het apparaat via de arteriële canule worden gegeven. Intussen wordt de veneuze slang uit de transfusiefles retrograad gevuld, wat bij gebruik van de heveldrainage methode mogelijk is door de ontluichtingsopening van het veneuze reservoir af te sluiten. De diameter van de twee te gebruiken veneuze canules wordt zodanig gekozen, dat ze ongeveer de helft van het lumen van de venae cavae innemen. Aan het uiteinde zijn de canules voorzien van enkele zij-openingen. Eén canule wordt via het atrium naar de vena cava superior opgeschoven, de andere via het hartoor naar de vena cava inferior. Dit inbrengen van de canules wordt vergemakkelijkt door het gebruik van een voersonde, die ook het lumen afsluit en zo onnodig bloedverlies voorkomt. De canules worden aan de atriumwand gefixeerd en daarna snel met de veneuze slang door middel van een Y-stuk verbonden. Door deze manipulaties en door de obstructie van de venae cavae treedt gedurende deze periode in de regel een tensiedaling op. Dit is zowel in fig. 19 als in de grafiek van het hier te beschrijven experiment (fig. 20) te zien. Bij dit laatste experiment zijn de wisselingen in de arteriële bloeddruk echter wel

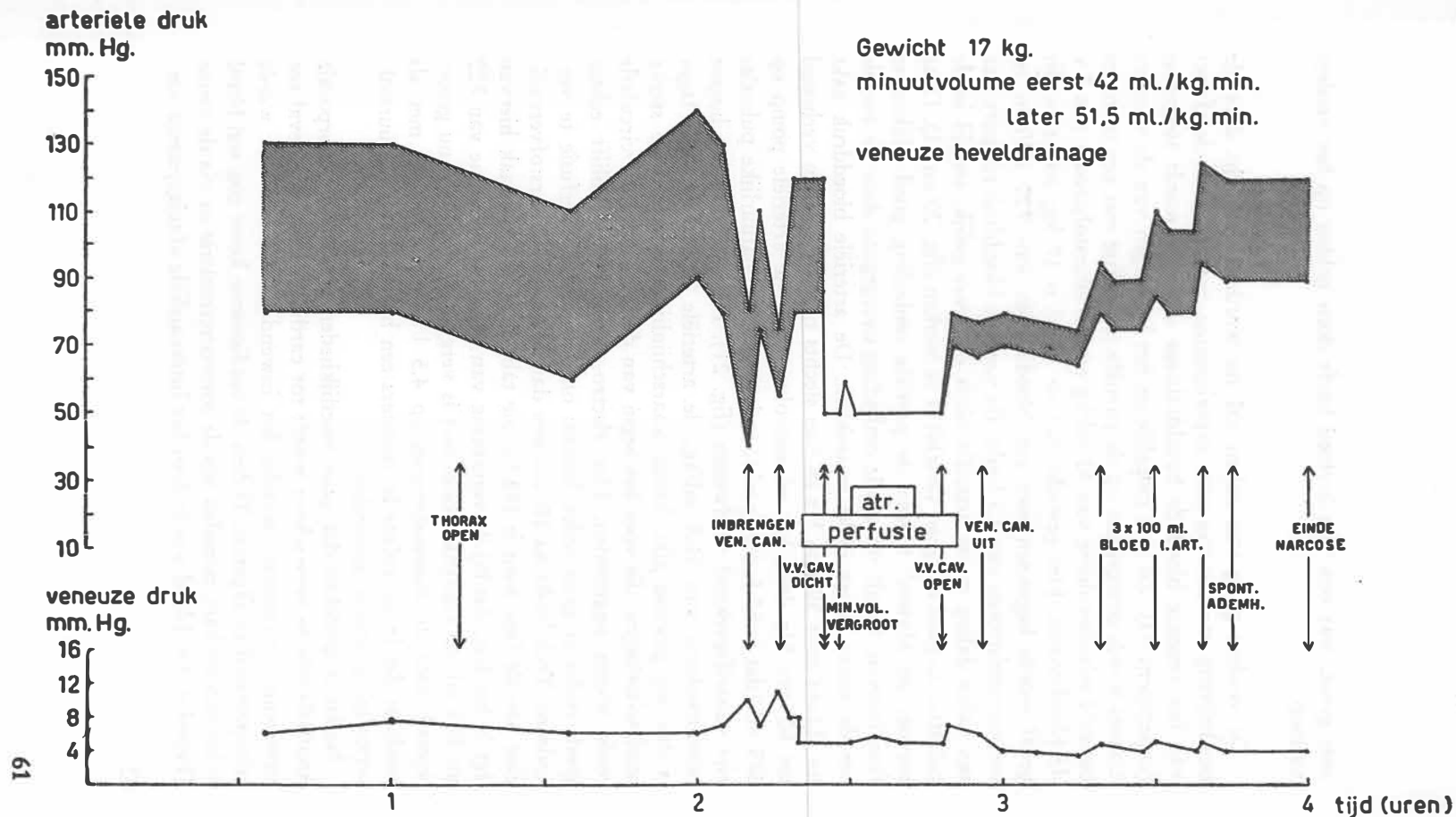


Fig. 20. Verloop van de arteriële en veneuze bloeddruk bij het experiment (no. 53), dat in hoofdstuk VI onder D wordt besproken.

zeer groot, wat ook zijn invloed heeft doen gelden op het verdere verloop.

De verdere gang van zaken zal nu worden toegelicht door de beschrijving van een van onze experimenten, waarbij voor de afvoer van het veneuze bloed de heveldrainage methode wordt toegepast (experiment 53). Zo snel mogelijk na het inbrengen van de veneuze canules wordt overgegaan op de partiële omleiding met een te voren bepaald minuutvolume van 42 ml/kg en een zuurstofstroom van 5 x de bloedstroom. Het gewicht van de hond is 17 kg, zodat in dit geval wordt begonnen met een bloedstroom van 720 ml/min en een zuurstofstroom van 3.5 l/min. De veneuze bloeddruk reageert met een lichte daling en de arteriële blijft ongeveer gelijk, terwijl in de pulsaties zo goed als geen verschil is te merken (fig. 20 en 21). Daar toevoer en afvloed tijdens de partiële omleiding goed blijken te functioneren, wordt tot totale omleiding overgegaan door de teugels om de venae cavae dicht te trekken. De arteriële bloeddruk zakt nu abrupt naar 50 mm Hg en kan slechts tijdelijk worden verhoogd tot 60 mm Hg door het minuutvolume van de arteriële pomp op 875 ml (dat is 51.5 ml/kg.min) te brengen. De natuurlijke pulsaties zijn vanzelfsprekend verdwenen (fig. 21). Dat, ondanks het hogere minuutvolume van 51.5 ml/kg, de arteriële bloeddruk toch lager is dan wij gewend zijn, hangt waarschijnlijk samen met de sterke tensiewisselingen, die voor het begin van de extracorporale circulatie reeds waren opgetreden. Het electro-encephalogram blijft echter goed, zodat er geen reden bestaat om iets aan de perfusie te veranderen. Toch blijkt na 10 minuten dat de arteriële zuurstofverzadiging aan de lage kant is (88 %, zie tabel IV). De oorzaak hiervan ligt in het feit, dat bij de vergroting van het minuutvolume van 720 tot 875 ml, de zuurstofstroom niet is vergroot. Dit wordt nu gecorrigeerd door de zuurstofstroom op 4.5 l/min te brengen, met als resultaat dat in de volgende monsters een hogere arteriële zuurstofverzadiging wordt gevonden.

Nadat is gebleken dat geen moeilijkheden met de extracorporale circulatie zijn te verwachten wordt tot cardiotoromie, in dit geval tot atriotoromie overgegaan, waarbij het inwendige van het hart wordt geïnspecteerd en afgetast. Tijdens de cardiotoromie komt nog wel bloed in het rechter hart, namelijk via de coronaircirculatie en via de venae Thebesiae. Dit bloed wordt door het intracardiale afzuigsysteem ver-

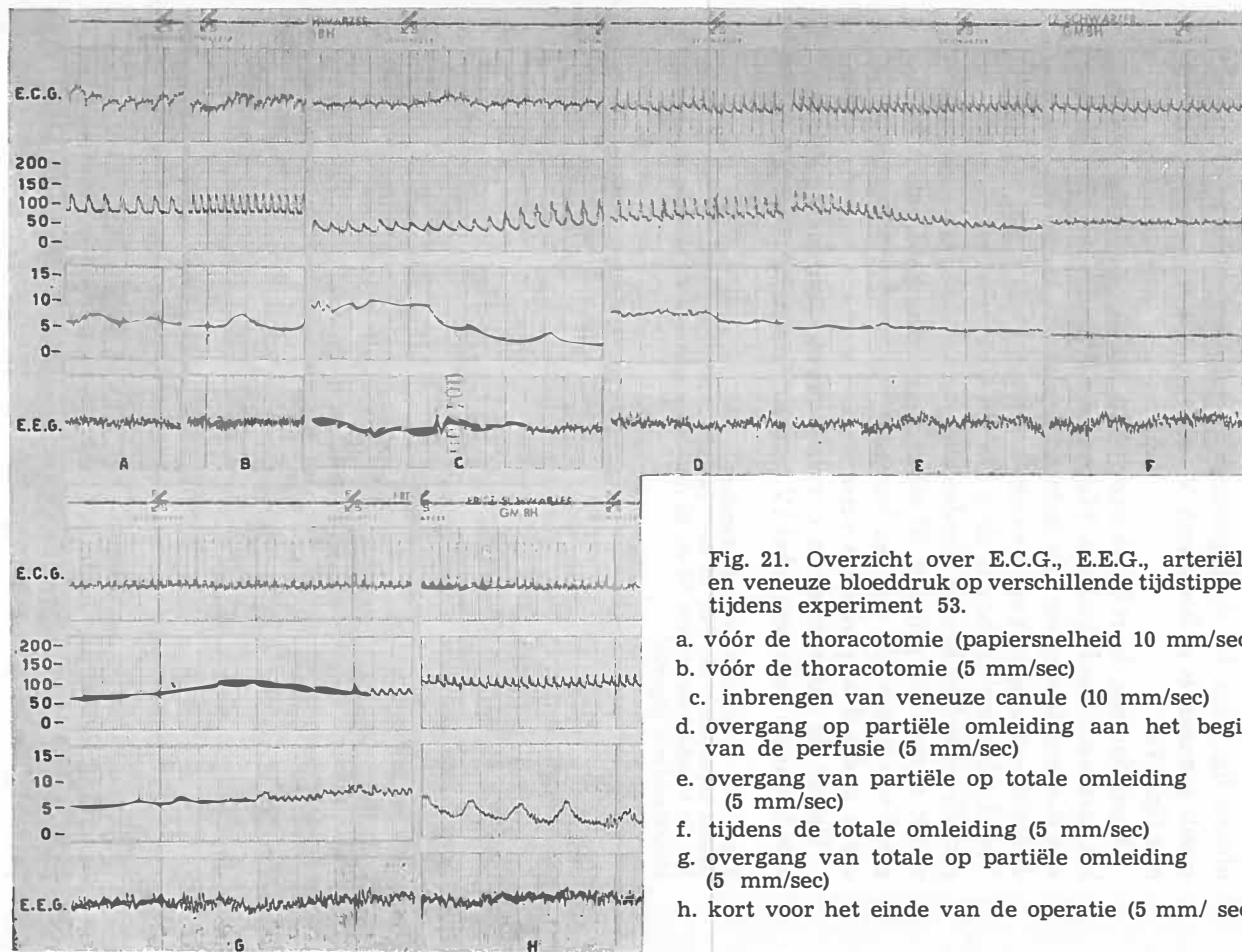


Fig. 21. Overzicht over E.C.G., E.E.G., arteriële en veneuze bloeddruk op verschillende tijdstippen tijdens experiment 53.

- vóór de thoracotomie (papiersnelheid 10 mm/sec)
- vóór de thoracotomie (5 mm/sec)
- inbrengen van veneuze canule (10 mm/sec)
- overgang op partiële omleiding aan het begin van de perfusie (5 mm/sec)
- overgang van partiële op totale omleiding (5 mm/sec)
- tijdens de totale omleiding (5 mm/sec)
- overgang van totale op partiële omleiding (5 mm/sec)
- kort voor het einde van de operatie (5 mm/sec)

wijderd en in het veneuze reservoir gepompt. Dat dit geen invloed op de veneuze bloeddruk heeft en dat deze druk op een veel lager niveau ligt, dan bij de experimenten waar met directe afzuiging wordt gewerkt, is in hoofdstuk V reeds besproken (vergelijk fig. 20 met fig. 19).

De cardiotorie duurt bij dit experiment slechts 14 minuten, waarna het hart weer wordt gesloten. Hiertoe wordt het atrium eerst gevuld met Ringeroplossing om alle lucht uit het hart te verdrijven, waarop de incisie-opening met een kromme klem van Potts wordt afgesloten. Voordat het atrium boven deze klem is dichtgehecht zou reeds op partiële omleiding kunnen worden overgegaan. Bij deze experimenten wordt evenwel in principe 30 minuten geperfundeed, zodat in dit geval wordt gewacht met het losmaken van de teugels om de venae cavae totdat deze periode is verstreken.

Tijdens de extracorporale circulatie worden om de 10 minuten bloedmonsters genomen; tabel IV geeft de uitkomsten van de in deze

Tabel IV. Uitkomsten van de bepalingen verricht in de monsters afgenomen tijdens experiment 53. (Na 10 min. perfusie wordt de O₂-stroom vergroot tot 5× de bloedstroom; tussen 30 en 60 min. na afloop van de perfusie wordt een bloedtransfusie gegeven).

	% O ₂ -Sat	pH	[CO ₂] _{pl} vol%	Pco ₂ mmHg	Hb bloed gr %	Hb plasma mg %
Donorbloed tijdens het afnemen					14,2	20
Bloed proefdier bij inbr. art. druk cath.	99					
" " " " " " " " " " " "	60	7,52	49,6	28	13,5	20
Bloed proefdier bij aanvang v. d. perfusie art.	91,5					
" " " " " " " " " " " "	77	7,39	39,5	30	14,5	80
Na 10 minuten perfusie " " " " " " " " " " " "	88					
" " " " " " " " " " " "	56,5	7,41	43,6	31	14,5	50
Na 20 minuten perfusie (O ₂ str. vergroot art.	94					
" " " " " " " " " " " " (tot 5× bloedstr. ven.	52,5	7,38	43,8	33,5	14,3	80
Na 30 minuten perfusie " " " " " " " " " " " "	92,5					
" " " " " " " " " " " "	52,5	7,35	48,2	39,5	14,2	130
30 minuten na afloop v. d. perfusie art.	94					
" " " " " " " " " " " "	27,5	7,26	53,4	53	12,7	110
60 minuten na afloop v. d. perfusie ven.	94					
" " " " " " " " " " " "	41	7,16	46	56	11,1	100

monsters verrichte bepalingen. Hierop zal bij de bespreking van deze proef echter niet nader worden ingegaan, daar in de volgende paragraaf (E) de interpretatie van de bloedgaswaarden bij de hondenproeven, uitvoerig wordt besproken.

Na 30 min perfusie wordt tot partiële omleiding teruggekeerd. De teugel om de vena cava inferior wordt iets later losgemaakt dan die om de vena cava superior om een plotselinge vulling — met dilatatiegevaar — van het rechter hart te voorkomen. De hoeveelheid veneus bloed die nu weer doorstroomt naar het hart, wordt zó nodig nog wat vergroot door de veneuze afvoerslang gedeeltelijk af te klemmen. Het effect is te zien aan de tijdelijke, geringe verhoging van de veneuze bloeddruk. De arteriële bloeddruk stijgt onmiddellijk na het beëindigen van de totale omleiding, maar bereikt in dit geval slechts een waarde van 80 mm Hg. Deze druk wordt echter toch wel hoog genoeg geacht om de extracorporale circulatie te beëindigen. Het hart blijkt nu de circulatie weer goed te kunnen overnemen, zodat de veneuze canules snel worden verwijderd. Dat dit uitnemen van de canules slechts een gering effect op de veneuze bloeddruk heeft, komt waarschijnlijk doordat het circulerende bloedvolume wat aan de lage kant is, zoals mag worden geconcludeerd uit een vergelijking van de arteriële met de veneuze bloeddruk en zoals misschien nog duidelijker blijkt uit de lage veneuze zuurstofverzadiging 30 minuten na afloop van de perfusie. Om het circulerende bloedvolume te vergroten worden nu enkele arteriële transfusies, van 100 ml elk, vanuit het hart-long apparaat gegeven. Dit heeft het gewenste resultaat dat de tensie boven de 100 mm Hg komt en de veneuze bloeddruk niet stijgt.

Ondertussen wordt ook protaminesulfaat toegediend, in een dosering van 1.8 mg/kg lichaamsgewicht. Dit wordt, verdund in 100 ml isotonische zoutoplossing, als infuus gegeven. Aan deze dosering van 1.8 mg/kg wordt strikt de hand gehouden. Stollingstijden zijn bij dit experiment niet bepaald (zie blz. 96). Na de protaminesulfaat wordt via hetzelfde infuussysteem een transfusie met citraat-hondbloed gegeven. Het pericard wordt intussen partieel gesloten, de thorax op bloeding gecontroleerd en daarna in lagen gesloten. De longen worden zorgvuldig geventileerd, zodat deze bij het sluiten van de thorax goed zijn ontplooid. Aan de thoraxdrain wordt met tussenpozen gezogen. Aangezien de toestand van de hond goed blijft wordt nu ook de arteriële canule verwijderd.

De intratracheale canule wordt in de regel pas uitgenomen als de spontane ademhaling klinisch duidelijk voldoende is. Bij het beschreven experiment is de spontane ademhaling juist op gang, maar lijkt nog niet voldoende wanneer de laatste bloedmonsters, 60

minuten na afloop van de perfusie, worden afgenomen. Uit de in deze monsters verrichte bepalingen blijkt dat de ventilatie nog insufficiënt is. De koolzuurspanning in het veneuze bloed stijgt wel is waar niet sterk, maar in tegenstelling tot in het vorige monster, waar de hoge koolzuurspanning nog werd veroorzaakt door een te klein circulerend bloedvolume van de hond (arterio-veneus verschil in zuurstofverzadiging 66.5 %!), wordt deze in het laatste monster hoofdzakelijk door de ventilatie bepaald. Het circulerende bloedvolume is in de tussen liggende periode namelijk gedeeltelijk aangevuld, zoals blijkt uit het stijgen van de veneuze zuurstofverzadiging. Bij de beoordeling van de veneuze bloedmonsters moet dus terdege rekening worden gehouden met de grootte van het arterio-veneus verschil.

Nadat de thoraxdrain is afgesloten wordt de intratracheale canule uitgenomen en worden ook de aansluitingen voor arteriële en veneuze bloeddruk, E.C.G., E.E.G. en temperatuurmeting verwijderd. De hond wordt nu goed wakker, doet al pogingen om op te staan en drinkt in zijn hok gulzig water uit zijn bak. Ongeveer 6 uur na afloop van de operatie wordt nogmaals aan de thoraxdrain gezogen, waarbij, zoals meestal, weinig (50-100 ml) bloed wordt verkregen. De drain wordt hierop verwijderd. Het post-operatieve verloop, waarbij de hond gedurende 3-5 dagen 400.000 E penicilline dd. krijgt, is verder ongestoord.

E. BEPALING EN INTERPRETATIE VAN DE BLOEDGASWAARDEN

Om een indruk te krijgen van de gaswisseling tijdens de dierproeven werden op gezette tijden de bloedgaswaarden bepaald. Het afnemen van de bloedmonsters geschiedde doorgaans volgens een van te voren opgesteld schema (zie tabel IV), hoewel van het schema werd afgeweken zodra dit bij een proef wenselijk bleek.

Vóór en na de perfusie werden de monsters genomen via de kranenstukken van het drukmeetsysteem. De uitgangswaarden werden dus verkregen nadat de hond in narcose was gebracht en de catheters voor de arteriële en de veneuze drukmeting waren aangelegd. Vlak voor het begin van de extracorporale circulatie werden voor de tweede maal de bloedgaswaarden bepaald. Bij de eerste experimenten werd hiertoe zowel arterieel als veneus bloed afgenomen via de kranenstukken. Later in de proevenreeks werd deze

handelwijze vervangen door het nemen van één monster uit de veneuze afvoerslang, onmiddellijk na de aanvang van de perfusie.

Tijdens de perfusie werden na respectievelijk 10, 20 en 30 minuten monsters genomen, daar door ons evenals door ANDERSEN⁴, werd aangenomen dat 10 minuten na het aanbrengen van eventuele veranderingen in bloed- en gasstroom, de gaswisseling wel weer gestabiliseerd zou zijn. Voor het afnemen van de monsters tijdens de perfusie waren vlak achter de arteriële pomp en vlak vóór de zuurstofverstuiver T-stukjes gemonteerd. Toen werd overgegaan op het gebruik van een veneus reservoir werd het laatst genoemde monsterstukje vervangen door een, dat bij de inmonding van de veneuze slang in het reservoir werd gemonteerd.

Vóór het vullen van het hart-long apparaat met donorbloed, werden ook van dit bloed de gaswaarden bepaald. Nadat het bloed in het kortgesloten apparaat was rondgepompt werd nog een monster genomen.

In het afgenomen bloed werden de volgende bepalingen verricht.

1. De zuurstofverzadiging werd bepaald met behulp van een haemoreflector¹⁶⁸.
2. De pH werd bepaald met een Beckman G.S. elektronische pH meter, waarvan de elektroden zich in een waterbad van 37° C bevonden.
3. Met een gemodificeerde carbovisor¹⁵ werd het totale koolzuur gehalte van het plasma bepaald. Plasma en bloedcellen werden snel van elkaar gescheiden met behulp van een centrifuge volgens Zernike.
4. De koolzuurspanning werd vervolgens uit pH en totaal koolzuur afgeleid met behulp van het nomogram van MC LEAN¹¹¹.
5. Het haemoglobinegehalte van het bloed en het plasma werd respectievelijk bepaald met een Beckman C colorimeter als oxyhaemoglobine en met een Beckman DU spectrofotometer als haemoglobinecyanide.

In hoofdstuk IV zijn de resultaten beschreven van de experimenten over het prestatievermogen van de oxygenator in vitro. De interpretatie van de tijdens deze proeven verkregen gegevens was betrekkelijk eenvoudig. Wordt evenwel de oxygenator in de circulatie van een hond ingeschakeld, dan moet voor een beoordeling van de bloedgaswaarden nog met vele andere factoren rekening worden gehouden. Er wordt nu immers gewerkt met levende organismen,

die individueel verschillen en verschillend reageren. Dit speelde speciaal bij onze hondproeven een rol, omdat geen keuze kon worden gemaakt betreffende de te opereren hond. Zo bleek bijvoorbeeld het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten en thrombocyten soms ver uit een te liggen. Daarbij kwam dat aan de voorbereiding op de operatie weinig aandacht kon worden besteed.

Bij onze dierexperimenten werd volgens het "low flow" principe geperfundeed, zodat het merendeel van deze proeven werd uitgevoerd met een bloedstroom van 40-42 ml/kg.min. Ook de grotere bloedstromen, die later in de proevenreeks werden gebruikt, bleven nog onder het begrip "low flow" vallen. Het werken met een zo klein minuutvolume heeft tot consequentie, dat het gastransport door een langzame bloedstroom moet worden verricht. Voor de zuurstof komt dit tot uiting in een lage veneuze verzadiging. Het ligt dus voor de hand om de arteriële zuurstofverzadiging zo hoog mogelijk te maken. Volledige verzadiging van het haemoglobine met zuurstof heeft evenwel het bezwaar, dat de zuurstofspanning in het bloed sterk kan stijgen, zonder dat dit door oxymetrie kan worden waargenomen. Met behulp van electrometrische methoden voor de directe bepaling van de zuurstofspanning is dit uiteraard wel mogelijk, doch hierover hadden wij niet de beschikking. BEER et al.⁸ vonden onder gebruikmaking van een dergelijke apparatuur, regelmatig waarden boven de 160 mm Hg, terwijl PENIDO¹³⁴ zelfs zuurstofspanningen van ongeveer 700 mm Hg vermeldt. Of bij een extracorporale circulatie zulke hoge zuurstofspanningen in het arteriële bloed werkelijk gevaarlijk zijn is nog niet geheel uitgemaakt. KOLFF⁹² vermeldt, dat overoxygenatie kan leiden tot convulsies en andere cerebrale aandoeningen. PICHOTKA en KÜHN¹⁴⁰ bespreken de drie dikwijls in de literatuur genoemde werkingsmechanismen van de zuurstofvergiftiging: invloed van de hyperoxie op fermentssystemen, ontstaan van giftige stofwisselingsproducten en stijging van de koolzuurspanning in de weefsels. Het is niet met zekerheid aangetoond of en in welke mate, deze factoren werkzaam zijn. Er bestaat echter wel eenstemmigheid over het feit dat de nadelige gevolgen pas ontstaan bij zeer hoge zuurstofspanningen en na enige uren inwerking. Zowel MALONEY¹⁰⁸ als SARNOFF¹⁴⁹, GERBODE⁵⁵ en MENDELSON¹¹⁵ concluderen dan ook, dat zuurstofintoxicatie bij de extracorporale circulatie geen serieus probleem vormt. Wel zouden echter zulke hoge zuurstofspanningen in de oxygenator het ontstaan van gasembolieën bij de

patient in de hand kunnen werken^{65, 87}, doordat de oplosbaarheid van zuurstof in bloed vermindert bij de overgang van de lagere temperatuur in de oxygenator naar de hogere temperatuur in de patient. Het lijkt derhalve toch veiliger om zeer hoge zuurstofspanningen te vermijden. CLARK²⁰ heeft daarom zijn apparaat voorzien van een inrichting waardoor, op geleide van de arteriële zuurstofspanning, veneus bloed naar de arteriële kant wordt geshunt zodra de zuurstofspanning daar boven de 100 mm Hg komt.

Zuurstofspanningen hoger dan 160 mm Hg treden evenwel ook niet op wanneer geen volledige verzadiging van haemoglobine met zuurstof wordt bereikt. Ons streven is er dan ook op gericht om door een regeling van de zuurstofstroom in de oxygenator de arteriële verzadiging tussen 90 en 100 % te houden, maar een volledige verzadiging zoveel mogelijk te vermijden. Voor de hanteerbaarheid van de apparatuur is gezocht naar een vaste verhouding tussen zuurstofstroom en bloedstroom, waarmee dit doel kan worden verwezenlijkt. Uit de proeven in vitro blijkt, dat de optimale waarde voor de verhouding zuurstofstroom / bloedstroom, bij verschillende minuutvolumina en wisselende veneuze zuurstofverzadigingen, gemiddeld 5 : 1 is. Toen deze bloed / gas verhouding bij de dierexperimenten werd toegepast, bleek dat ook daar goede resultaten werden bereikt. Zo werd bij de proeven met een bloedstroom van 40-42 ml/kg.min slechts bij 2 van de 24 bepalingen een arteriële zuurstofverzadiging beneden 90 % gevonden, ondanks het feit, dat de veneuze verzadiging in deze reeks, door de grote utilisatie, vaak laag was. Volledige verzadiging werd in onze gehele proevenreeks, dus zowel bij de experimenten met een bloedstroom van 40-42 ml/kg.min, als bij die waarbij met een grotere bloedstroom werd geperfundeerd, slechts in drie bloedmonsters gevonden.

Voor het koolzuurtransport heeft het kleine minuutvolume soortgelijke consequenties als voor het zuurstoftransport. Per volume-eenheid bloed moet meer dan de normale hoeveelheid koolzuur worden getransporteerd. Bij onze proeven met een bloedstroom van 40-42 ml/kg.min ging een hoge koolzuurspanning in het veneuze bloed in het algemeen samen met een lage veneuze zuurstofverzadiging. In fig. 22 wordt het verband tussen koolzuurspanning en zuurstofverzadiging in het veneuze bloed getoond. De oxygenator krijgt dus bloed met een hoge koolzuurspanning toegevoerd. De onderzoekingen in vitro hebben echter reeds aangetoond, dat de oxygenator dit ver-

hoogde aanbod van koolzuur in voldoende mate kan verwerken. Dit blijkt ook bij de dierexperimenten het geval te zijn.

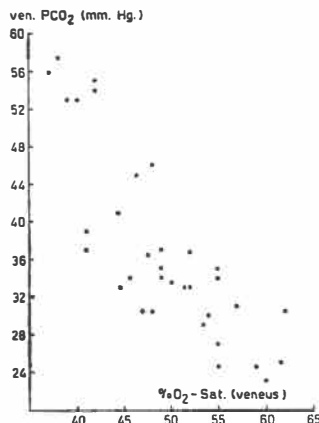


Fig. 22. Het verband tussen koolzuurspanning en zuurstofverzadiging in het veneuze bloed bij de experimenten met een bloedstroom van 40-42 ml/kg.min

Bij de interpretatie van de bloedgaswaarden die bij een dierexperiment worden gevonden, moet worden bedacht dat er een groot verschil in betekenis bestaat tussen de arteriële en de veneuze waarden. De arteriële waarden geven namelijk vooral een indruk over de werking van de oxygenator, terwijl de veneuze waarden ons meer oriënteren over de circulatie en stofwisseling van het proefdier. Tabel V toont de bloedgaswaarden van een goed geslaagd experiment, waarbij zowel van de arteriële als van de veneuze bloedmonsters alle bepalingen zijn verricht die op blz. 67 zijn vermeld. Aan de hand hiervan zullen nu verschillende factoren die in dit verband van belang zijn, worden besproken.

1. Uit de arteriële waarden tijdens de perfusie blijkt, dat ook in het dierexperiment de oxygenator zijn taak wat betreft oxygenatie en koolzuuruitdrijving goed kan volbrengen. De koolzuurspanning in het bloed dat naar het proefdier wordt gepompt, is zelfs wat aan de lage kant. Dit is bij het toch al lage minuutvolume eigenlijk niet gewenst, daar de hersendoorbloeding met dalende koolzuurspanning afneemt. Volgens NOELL en SCHNEIDER ¹²² is bij een koolzuurspanning

Tabel V. Uitkomsten van de bepalingen verricht tijdens een experiment waarbij zowel in de arteriële als in de veneuze bloedmonsters alle bepalingen werden verricht die op blz. 67 zijn vermeld. (Na 10 min. perfusie werd de O₂-stroom vergroot; na 30 min. perfusie werd het minuutvolume vergroot en werd de O₂-stroom daarbij aangepast; tussen 30 en 60 min. na afloop van de perfusie werd een bloedtransfusie gegeven).

	% O ₂ - Sat	pH	[CO ₂] _p vol%	Pco ₂ mmHg	Hb bloed gr %	Hb plasma mg %
Bloed proefdier bij inbrengen art. druk cath.	94					
ven.	75,5	7,38	43	32,9		
Art." donorbloed na ± 3 uur staan bij 38°C	88,5	7,26	35	35	20,3	100
Bloed proefdier bij aanvang van de perf. ven.	55	7,42	51,2	35	15,3	50
Na 10 minuten perfusie art.	87,5	7,42	42,4	29,8		
Na 10 minuten perfusie ven.	55	7,38	49,4	37,5	17	130
Na 20 minuten (O ₂ stroom vergroot) art.	98,5	7,47	41,2	26		
Na 20 minuten („ „ „) ven.	60,5	7,41	48,2	34,5	17	130
Na 30 minuten perfusie art.	94,5	7,44	41,4	28		
Na 30 minuten perfusie ven.	56	7,36	48,7	38,9	17	170
Na 60 min. perfusie (vergroot min. vol.) art.	98	7,47	36,8	23		
Na 60 min. perfusie („ „ „) ven.	70,5	7,43	41,1	28	17	170
30 minuten na afloop van de perfusie art.	97	7,45	32,4	21,2		
30 minuten na afloop van de perfusie ven.	46,5	7,35	40,2	32,9	15,3	160
60 minuten na afloop van de perfusie art.	97	7,31	46,7	41,8		
60 minuten na afloop van de perfusie ven.	64,5	7,28	53,4	50,8	14	

van 20 mm Hg de hersendoorbloeding 20-30 % lager dan bij een koolzuurspanning van 40 mm Hg.

2. Uit het arteriële monster genomen na 10 minuten perfusie blijkt, dat de zuurstofverzadiging niet optimaal is (87.5 %). De oorzaak hiervan is, dat gedurende de eerste 10 minuten van dit experiment bij wijze van proef, een te kleine zuurstofstroom door de oxygenator is geleid. Na het afnemen van dit monster wordt de zuurstofstroom vergroot tot 5 x de bloedstroom, wat tot gevolg heeft dat de gewenste verzadiging wordt bereikt (98.5 %), zoals uit het monster genomen na 20 minuten perfusie blijkt.

3. De bloedgaswaarden van de veneuze monsters tonen de consequenties van het "low flow" principe, die reeds op blz. 69 zijn beschreven. De invloed van het minuutvolume op deze veneuze waarden komt nog duidelijker tot uiting, wanneer na 30 minuten perfusie de bloedstroom wordt vergroot en de zuurstofstroom daarbij wordt aangepast. De snellere bloedstroom door het proefdier heeft dan tot gevolg, dat per volume-eenheid bloed minder koolzuur behoeft te worden afgevoerd en minder zuurstof wordt verbruikt. De veneuze zuurstofverzadiging en pH stijgen dan ook duidelijk, terwijl de koolzuurspanning daalt.

4. Doordat voor de vulling van het hart-long apparaat een grote hoeveelheid bloed nodig is, zijn ook de gaswaarden van het donorbloed van invloed. DREW³⁹ vermeldt dat bij zijn experimenten vaak een lage pH in het donorbloed wordt gevonden. BEER et al.⁸ toonden aan dat bewaren van bloed bij kamertemperatuur een daling van het plasmabicarbonaat geeft van 1.5 vol% in 60 min en bij 40° C zelfs van 1.5 vol% in 30 minuten. Dit is een gevolg van de optredende glycolyse. Ook bij onze experimenten blijkt het donorbloed een lage pH te hebben, samengaan met een laag plasma-bicarbonaatgehalte.

5. Door verschillende onderzoekers^{78, 81, 114, 125, 133} wordt aanbevolen om in de periode vóór de perfusie te hyperventileren. Hierdoor wordt aanvankelijk wel een stijging van de pH bereikt, maar tevens een daling van het plasma-bicarbonaatgehalte, mede door het kleiner worden van de bicarbonaatterugresorbtie in de nier. Hierdoor wordt de beoogde stijging van de pH tegengewerkt. De daling van de koolzuurconcentratie in het bloed is echter ook als zodanig ongewenst. Bicarbonaat is immers nodig om tijdens en na de perfusie vrijkomende zuren te bufferen en het koolzuur heeft (als CO₂) zo belangrijke regelfuncties, dat het niet gewenst is de concentratie hiervan in belangrijke mate willekeurig te verlagen. Het lijkt ons daarom gewenst om door middel van zeer zorgvuldig gedoseerde ventilatie van het proefdier in de periode vóór de perfusie, te waken tegen koolzuurverlies.

Om de invloed van het minuutvolume op de bloedgaswaarden tijdens de perfusie nader te analyseren, zijn de gegevens van de laatste 21 experimenten gesplitst in die waarbij de bloedstroom 40-42 ml/kg.min was en die waarbij een hoger minuutvolume (gemiddeld 63.3 ml/kg) werd gebruikt* (tabel VI). Bij de honden die met een bloedstroom van 40-42 ml/kg.min werden doorstroomd, zijn de veneuze zuurstofverzadigingen wel lager dan normaal, maar toch

* Ter vergelijking van onze gegevens met die van onderzoekers die het minuutvolume opgeven per m² lichaamsoppervlakte zij nog vermeld, dat voor de door ons gebruikte honden een stroom van 41 ml/kg.min overeenkomt met 0.93 l/m².min en een bloedstroom van 63.3 ml/kg.min met 1.54 l/m².min. Het lichaamsoppervlak van de honden werd berekend met de door RUBNER¹⁴⁸ opgegeven formule:

oppervlak = $11.2 \sqrt[3]{\text{gewicht}^2}$, waarbij het oppervlak is uitgedrukt in dm² en het gewicht in kg.

Tabel VI. Vergelijking tussen de gemiddelde bloedgaswaarden bij de experimenten met een bloedstroom van 40-42 ml/kg. min en die met een bloedstroom van gemiddeld 63.3 ml/kg. min. (21 experimenten).

Minuutvolume		% O ₂ -Sat	pH	[CO ₂] _{pl} vol%	Pco ₂ mmHg
40-42 ml/kg = 0.93 l/m ²	na 10' perfusie	50,5	7,33	40,3	35
	na 20' perfusie	47,5	7,28	38,9	36
	na 30' perfusie	51,0	7,24	35,7	37
gem. 63.3 ml/kg = 1.54 l/m ²	na 10' perfusie	59,2	7,39	45,3	34
	na 20' perfusie	57,0	7,36	44,3	35
	na 30' perfusie	54,6	7,34	43,5	36

niet zo laag dat, in welk orgaan dan ook, voor een ernstige hypoxie behoeft te worden gevreesd. Bij geen van deze honden werd tijdens de perfusie een lagere waarde dan 40 % gevonden. Wij hebben er tijdens de perfusies met dit kleine minuutvolume steeds naar gestreefd de zuurstofverzadiging van het gemengd veneuze bloed tussen 40 en 60 % te houden. De ondergrens van 40 % werd gekozen op grond van de overweging, dat de kritische waarde voor het ontstaan van irreparabele hersenafwijkingen volgens OPITZ en SCHNEIDER¹²⁸ en NOELL¹²⁹, een zuurstofspanning van 20 mm Hg in het veneuze hersenbloed is, overeenkomend met een zuurstofverzadiging van ongeveer 30 %. Aangezien de verzadiging van het veneuze hersenbloed doorgaans iets lager is dan die van het gemengd veneuze bloed (invloed van de geringe zuurstofutilisatie in de nier), moet als ondergrens voor de gemengd veneuze verzadiging een waarde boven 30 % worden aangehouden. Waar precies de toelaatbare ondergrens van de gemengd veneuze verzadiging is gelegen, is moeilijk te bepalen. Wij hebben gemeend, dat bij een gemengd veneuze verzadiging van 40 % een voldoende veiligheidsmarge aanwezig is. De bovengrens van 60 % werd gekozen omdat een hogere waarde bij een bloedstroom van 40-42 ml/kg.min als een gevaarsymptoom werd beschouwd, wijzend op een verminderd zuurstofverbruik in de weefsels, bijvoorbeeld doordat een hoge pH in combinatie met een verlaagde temperatuur de dissociatie van zuurstof in de weefsels zou beperken.

Uit tabel VI blijkt eveneens, dat bij een minuutvolume van 40-42 ml/kg het totale koolzuurgehalte van het plasma laag is en dat

dit gedurende de perfusie tevens een duidelijke daling vertoont*. Ook de pH is aan de lage kant en deze daalt eveneens tijdens de perfusie. Een betrekkelijk lage pH is ons bij deze kleine bloedstroom echter niet onwelkom, daar de rechtsverschuiving van de zuurstofdissociatiecurve, die hiervan het gevolg is, stellig een gunstige invloed op de zuurstofutilisatie heeft¹⁰⁷. Dit geldt te meer daar de dikwijls tijdens de perfusie optredende temperatuurdaling enige linksverschuiving van de dissociatiecurve tot gevolg heeft. Speciaal voor de hersenen is dit van belang, aangezien de critische ondergrens van de zuurstofspanning in het veneuze hersenbloed immers betrekkelijk hoog ligt (20 mm Hg).

Bij de perfusies met grotere minuutvolumina (gemiddeld 63.3 ml/kg) blijkt, zoals eveneens in tabel VI is te zien, de veneuze zuurstofverzadiging hoger te zijn dan bij die met een minuutvolume van 40-42 ml/kg. Ook de pH ligt bij de grotere bloedstroom op een aanmerkelijk hoger niveau, terwijl het totale koolzuurgehalte van het plasma aanzienlijk hoger is. De dalende tendens hierin blijft evenwel bestaan. De koolzuurspanning in het veneuze bloed is bij de beide minuutvolumina echter ongeveer gelijk.

Om de tijdens de perfusie dus optredende acidose beter te kunnen beoordelen werden, in navolging van DEWALL³⁵, de waarden voor het gevonden totaal koolzuurgehalte van het plasma herleid tot die bij een pH van 7.4 en een zuurstofverzadiging van 100 % met de vergelijking (PETERS en VAN SLIJKE¹³⁹):

$$[\text{CO}_2]_{pl_{pH\,7.4}} = [\text{CO}_2]_{pl_{pHx}} - (7.4 - pHx)(18.4 + 2.6 \text{ O}_2 \text{ cap.}) - 0.36(\text{O}_2 \text{ cap.} - \text{O}_2 \text{ geh.})$$

waarin $[\text{CO}_2]_{pl}$ = het totale koolzuurgehalte van het plasma uitgedrukt in vol%;

$\text{O}_2 \text{ cap.}$ = de zuurstofcapaciteit uitgedrukt in vol%;

$\text{O}_2 \text{ geh.}$ = het zuurstofgehalte uitgedrukt in vol%.

Het resultaat is in tabel VII weergegeven. Uit deze tabel blijkt duidelijk, dat bij een minuutvolume van gemiddeld 63.3 ml/kg de waarden van het totale koolzuurgehalte minder onder de normale waarde liggen dan bij een minuutvolume van 40-42 ml/kg. Daarbij

* Dit noopte ons bij enkele experimenten bicarbonaat toe te dienen. Dit geschiedde in de vorm van een infuus met een 4.2 % (dat is 0.5 molaire) oplossing van NaHCO_3 . De experimenten waarbij bicarbonaat werd toegediend, zijn evenwel niet in de tabellen opgenomen.

Tabel VII. Vergelijking van de gemiddelde waarden voor het totale koolzuur-gehalte van het plasma (herleid tot die bij een pH van 7.4 en 100% O₂-Sat.) bij de experimenten met een bloedstroom van 40-42 ml/kg. min met die bij een bloedstroom van gemiddeld 63.3 ml/kg. min.

Minuut- volume	[CO ₂] _{pl} in vol% bij pH 7.4 en 100% O ₂ -Sat.			Deficit	
	na 10 min. perf.	na 20 min. perf.	na 30 min. perf.	vol%	mMol/l
41.2 ml/kg	31.8	26.6	21.9	9.9	4.5
63.3 ml/kg	41.4	38.-	35.5	5.9	2.6

is de daling, die ook gedurende de perfusie met de grotere bloedstroom optreedt, veel geringer dan die bij de kleinere bloedstroom. DEWALL³⁵ bepaalde het plasma-bicarbonaatgehalte van zijn proefdieren vóór en na perfusies van 20 minuten. Na omrekening van de resultaten tot die bij een pH van 7.4 werd ook hierbij een samenhang tussen deficit en minuutvolume gevonden. Bij een bloedstroom van 20-25 ml/kg.min vond deze onderzoeker een bicarbonaatdeficit van 11.3 mEq/l, bij een bloedstroom van 35-40 ml/kg.min een deficit van 8.1 mEq/l en bij 40-45 ml/kg.min een van 6.9 mEq/l. PANETH¹³² verrichtte hetzelfde onderzoek gedurende een perfusie van 60 minuten. Hij vergeleek het gevonden deficit met dat, gevonden bij honden die enkel een thoracotomie en 60 minuten kunstmatige ventilatie met open thorax ondergingen. Bij een bloedstroom van 0.9 l/m².min, wat bij het gemiddelde gewicht van onze honden ongeveer overeenkomt met 40-42 ml/kg.min* vond hij een daling van het bicarbonaatgehalte van ongeveer 8 mEq/l. Boven een minuutvolume van 1,2 l/m² (≈ 54 ml/kg.min.*), waarbij de bicarbonaatdaling 6 mEq/l was, bleek hem dat het deficit veel langzamer afnam (zie fig. 23). Bij bloedstromen van 1,6 l/m².min (≈ 72 ml/kg.min.*) en hoger, bleven de bloedgaswaarden zelfs beter op peil dan bij de controledieren. Deze hadden namelijk een bicarbonaatdeficit van 4.92 mEq/l. PANETH en DEWALL noemen echter geen van beiden het feit, dat bij een perfusie het bloed van het proefdier wordt vermengd met een grote hoeveelheid donorbloed. Meer nauwkeurige gegevens kunnen dus worden verkregen door de gaswaarden van de bloedmonsters, die even na het begin en vlak voor het einde van de perfusie worden afgenomen, te vergelijken.

* Vergelijk blz. 72.

Dat bij perfusies met een klein minuutvolume een aanmerkelijke acidose optreedt, vindt bijkans zeker zijn oorzaak in het in verhoogde mate vrijkomen van zure stofwisselingsproducten als gevolg van een daling der oxydatieve stofwisseling. Het gevonden bicarbonaatdeficit kan dan ook worden beschouwd als uitdrukking van een zuurstofschuld; de door CLOWES²² in dit verband geïntroduceerde term "hypoxic acidosis" vindt in deze overweging zijn rechtvaardiging.

Het normale zuurstofverbruik van honden in barbituraatnarcose is volgens CLOWES²² 7.6 ml/kg.min, met grenzen van 6.3-10.1. PENROD¹³⁵ vindt bij honden onder pentothalnarcose een gemiddeld zuurstofverbruik van 6.25 ml/kg.min bij een temperatuur van 38° C en van 5.62 ml/kg.min bij een temperatuur van 35° C. BEER⁸ leidt uit de gegevens van KLEIBER⁹⁰ af, dat het zuurstofverbruik kan worden berekend met de vergelijking

$$C = 9.737 \times G^{0.756}$$

waarin C = het zuurstofverbruik in ml/min;

G = het lichaamsgewicht in kg.

Met deze formule wordt voor een hond van 15 kg een zuurstofverbruik van 75 ml/min berekend, wat neer komt op 5 ml/kg.min.

Het zuurstofverbruik tijdens perfusies met een hart-long apparaat kan worden berekend uit het minuutvolume, de arteriële en veneuze zuurstofverzadiging en het haemoglobinegehalte van het bloed. In tabel VIII zijn de gemiddelde waarden van het zuurstofverbruik

Tabel VIII. Gemiddelde waarden van het zuurstofverbruik voor de twee bij onze experimenten gebruikte minuutvolumina.

Minuut-volume	zuurstofverbruik	
	ml/kg. min	ml/m ² . min
41.2 ml/kg	3.80	86.7
63.3 ml/kg	4.67	118.7

voor de twee, bij onze experimenten gebruikte, minuutvolumina weergegeven. De door ons berekende waarden blijken aanzienlijk lager te zijn, dan het door bovengenoemde onderzoekers als „normaal” gevonden zuurstofverbruik. Er moet tijdens de extracorporale circulatie dus wel een zuurstofschuld optreden en hoe kleiner het

minuutvolume hoe groter de zuurstofschuld. Ook ANDERSEN⁴, CLOWES²² en BIRKELAND¹¹ toonden aan, dat toepassing van het "low flow" principe gepaard gaat met een abnormaal laag zuurstofverbruik. Dit kan zelfs dalen tot ongeveer 50 % van de controle waarde, bepaald aan monsters genomen onder narcose vóór het begin van de perfusie.

PANETH¹³² heeft bij verschillende minuutvolumina het zuurstofverbruik per m² lichaamsoppervlak berekend. Hij kwam daarbij tot de conclusie, dat er bij een toename van de bloedstroom tot ongeveer

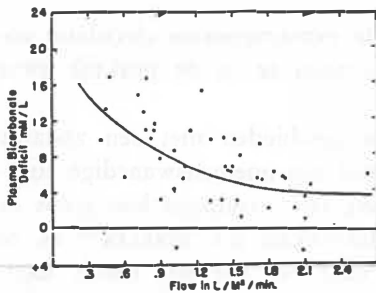


Fig. 23. Het verband tussen bicarbonaatdeficit en minuutvolume bij de proeven van Paneth.

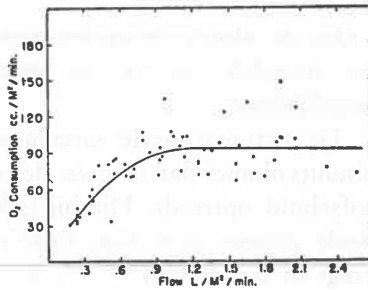


Fig. 24. Het verband tussen zuurstofverbruik en minuutvolume bij de proeven van Paneth.

0.9 l/m².min een sterke toename van het zuurstofverbruik kon worden aangetoond. Deze toename werd tussen 0.9 l/m².min en 1.2 l/m².min al minder en bleek boven 1.2 l/m².min nog slechts gering te zijn (fig. 24). Bij een minuutvolume van 0.9 l/m² (\approx 40 ml/kg) vond deze onderzoeker een zuurstofverbruik van 80 ml/m².min, waarmee onze bevindingen goed in overeenstemming zijn (vergelijk tabel VIII).

Het is niet waarschijnlijk dat bij toepassing van het "low flow" principe, de zuurstofschuld in alle weefsels in gelijke mate optreedt. Door een redistributie van de bloedstroom zullen hart en hersenen een relatief groter volume per tijdseenheid aangeboden krijgen. Zo kon PANETH¹³² dan ook aantonen dat het zuurstofverbruik van de hersenen pas daalt, wanneer het minuutvolume van de extracorporale circulatie kleiner wordt dan 40 ml/kg.

Bij een serie experimenten met een bloedstroom van 40-42

ml/kg.min bleek ons dat de honden de ingreep overleefden zonder dat blijvende beschadigingen konden worden waargenomen. Toch zijn bij dit kleine perfunderende minuutvolume de bloedgaswaarden beslist niet optimaal en ontstaan er met het optreden van een duidelijke zuurstofschuld, afwijkingen in de stofwisseling van het dier. Deze invloed van de grootte van het perfunderende minuutvolume komt reeds goed tot uiting bij onze dierexperimenten, maar wordt nog fraaier geïllustreerd door de correlatie tussen de curven die PANETH¹³² toont voor bicarbonaatdeficit en zuurstofverbruik bij verschillende bloedstromen per m² lichaamsoppervlak (fig. 23 en 24).

Om de bloedgaswaarden tijdens de extracorporale circulatie zoveel mogelijk constant te houden bestaan er in de praktijk twee mogelijkheden.

1. De extracorporale circulatie kan geschieden met een zodanig minuutvolume, dat in geen der organen een noemenswaardige zuurstofschuld optreedt. Hierbij is het nog een strijdpunt hoe groot de ideale stroom moet zijn. Enkele onderzoekers o.a. KIRKLIN⁸⁶ en de groep in Stockholm^{125, 153}, streven naar het normale basale hartminuutvolume, rekening houdend met de invloed van de narcose. Ter voorkoming van een zuurstofschuld is dit echter volgens anderen niet noodzakelijk. Zo zegt ANDERSEN⁴ dat met een stroom van 100 ml/kg.min aan de zuurstofbehoefte van het lichaam wordt voldaan, terwijl PANETH¹³² meent dat hiervoor een stroom van 1.2 l/m².min (\approx 54 ml/kg.min) reeds voldoende is. Wel blijkt uit de literatuur dat het echte "low flow" principe meer en meer wordt verlaten. De algemene tendens is om te streven naar een stroom waarbij de bloedgaswaarden ongeveer constant blijven en toch de beschadiging van het bloed tot een minimum beperkt blijft (vergelijk dit hoofdstuk onder F.).

2. Combinatie van extracorporale circulatie met hypothermie; dit laatste om het metabolisme van de patient op een lager niveau te brengen. Hierdoor kan, voor het op peil houden van de bloedgaswaarden van de patient, met een kleiner minuutvolume worden volstaan dan bij normothermie. Door de extracorporale circulatie met hypothermie te combineren worden natuurlijk wel de bezwaren van beide gelijktijdig ondervonden¹⁰, maar anderzijds blijken aan de combinatie toch zulke voordelen verbonden, dat dit de laatste tijd meer en meer wordt toegepast (zie hoofdstuk VII).

In de periode na afloop van de perfusie is de regelmatige bepaling van de bloedgaswaarden eveneens van groot belang. Ook hierbij dient het verschil in betekenis tussen de arteriële en veneuze waarden in het oog te worden gehouden. De gaswaarden van het veneuze bloed geven evenals tijdens de perfusie, voornamelijk een indruk over de stofwisseling van het proefdier, terwijl de arteriële waarden in hoofdzaak door de ventilatie worden bepaald. De gegevens die in de tabellen IV en V zijn vermeld, tonen het beeld, zoals dat bij onze dierexperimenten regelmatig wordt gezien. Na de perfusie dalen de veneuze zuurstofverzadiging en pH, terwijl de veneuze koolzuurspanning stijgt. Deze gegevens wijzen er op, dat per volume-eenheid bloed meer zuurstof wordt verbruikt en meer koolzuur wordt afgegeven. Naar onze ervaring kan dit het gevolg zijn of van een te gering circulerend bloedvolume, of van een decompensatie. De differentiatie hiertussen kan doorgaans worden gevonden door een vergelijking van de arteriële met de veneuze bloeddruk, zoals reeds is beschreven in hoofdstuk V. Bij onze dierexperimenten is meestal de gedwongen zuinigheid met donorbloed de oorzaak van een te gering circulerend bloedvolume. Wanneer de hond een transfusie met citraatbloed krijgt, blijkt in de regel de veneuze zuurstofverzadiging weer wat te stijgen (zie de gegevens van de tabellen IV en V op blz. 64 en 71; tussen 30 en 60 min na afloop van de perfusie werd een bloedtransfusie gegeven).

Een vergelijking van de arteriële met de veneuze waarden toont aan, in hoeverre door middel van de ventilatie eventuele afwijkingen van de veneuze bloedgaswaarden worden opgevangen. Dertig minuten na afloop van de perfusie werd de hond, waarvan in tabel V de gegevens zijn vermeld, nog beademd. Uit het arteriële monster, dat toen werd afgenomen, blijkt dat door de kunstmatige ventilatie de waarden voor pH en koolzuurspanning in het arteriële bloed op peil werden gehouden, ondanks de hierboven beschreven afwijkingen in het veneuze bloed. Toen 60 min na afloop van de perfusie weer monsters werden genomen, ademde de hond reeds gedurende ongeveer 15 min spontaan. Dat deze ademhaling niet zo effectief was als de beademing blijkt duidelijk uit de daling van de pH en de stijging van de koolzuurspanning in het arteriële bloed. CLOWES²² beschreef ongeveer dezelfde veranderingen van de bloedgaswaarden in de periode na afloop van de perfusie. Daarbij zag deze onderzoeker een duidelijke correlatie tussen het vermogen van de honden

om door middel van spontane ademhaling de arteriële pH boven 7.2 te houden en de overleving van de honden. Honden die met een klein minuutvolume waren geperfundeerd, bleken de pH slechter te kunnen handhaven en een hogere mortaliteit te vertonen, dan honden die met een groter minuutvolume waren geperfundeerd. Dit zou volgens hem voornamelijk te wijten zijn aan de "hypoxic acidosis", die bij de perfusies met een kleine bloedstroom ontstaat. Een verband tussen overleving en ventilatie hebben wij echter bij onze experimenten met een bloedstroom van 40-42 ml/kg.min niet kunnen vaststellen. Wel zagen wij bij de eerste serie experimenten soms moeilijkheden met de spontane ademhaling, maar dan waren ook steeds duidelijke cerebrale afwijkingen waarneembaar. Later in de proevenreeks werd dit niet meer gezien. De spontane ademhaling kwam nog wel eens wat laat op gang, doordat tijdens of na de perfusie nog succinylbicholine aan het proefdier was toegediend (verg. blz. 56). De intratracheale canule dient dus niet te worden verwijderd voordat uit de bloedgaswaarden blijkt, dat de spontane ademhaling werkelijk voldoende is.

F. BESCHADIGING VAN HET BLOED

De beschadiging van het bloed die door een hart-long apparaat wordt veroorzaakt, kan zowel de bloedcellen, dus erythrocyten, leucocyten en thrombocyten, als het plasma betreffen. De beschadiging van de erythrocyten treedt vooral aan het licht door haemolyse, het uittreden van haemoglobine. Een daling van het aantal thrombocyten zou vooral gevaaren op het gebied van de bloedstolling met zich mee kunnen brengen. De invloed van de extracorporale circulatie zowel op de erythrocyten als op de thrombocyten werd door ons met experimenten in vitro en bij de hondeproeven onderzocht. Hierop zal in het volgende worden teruggekomen. Wat betreft de beschadiging van de leucocyten vermeldt DEWALL³⁵, dat tijdens een perfusie van 20 minuten het aantal leucocyten daalt van gemiddeld 8800 tot 5200 per mm³. Een half, één en anderhalf uur na de perfusie waren de gemiddelde leucocytengetallen respectievelijk 7500, 11000, en 14000 per mm³. SPRENG¹⁵⁷ vindt met een schijvenoxygurator ongeveer hetzelfde beeld, waarbij blijkt dat de polynucleaire leucocyten een sterkere daling vertonen dan de andere witte cellen. Ook deze onderzoeker vindt, dat na afloop van de perfusie weer een stijging van het aantal optreedt.

De invloed van de extracorporale circulatie op het plasma is moeilijk aantoonbaar. Hierover zijn weinig en dan nog zeer vage gegevens in de literatuur vermeld. DENNIS³², die werkte met een om een verticale as draaiende cylinderoxygenator vermeldt dat bij vele experimenten een niet nader omschreven vermindering van de bloedeiwitten optrad. Denaturatie van de bloedeiwitten, die nog zou worden bevorderd door schuimvorming, wordt vermeld door MILNES¹¹⁷. Ook het feit dat er, onafhankelijk van het aantal thrombocyten, stolingsmoeilijkheden kunnen voorkomen na het gebruik van een hart-long apparaat, pleit er voor, dat er zekere veranderingen in het plasma optreden. De aard van deze veranderingen is thans echter nog onvoldoende bekend.

Beschadiging van de erythrocyten

Methode voor de bepaling van het haemoglobinegehalte in het plasma. Een ml plasma werd tot 100 ml verdund met een oplossing van kaliumferricyanide en kaliumcyanide in een zodanige concentratie dat volledige omzetting van de eventueel aanwezige haemoglobine tot haemiglobinecyanide was gewaarborgd. De optische dichtheid van deze haemiglobinecyanide oplossing werd dan gemeten bij 540 m μ in een Beckman DU spectrophotometer in een laagdikte van 10,00 cm. Als blanco diende een gelijke cuvette met verdunningsoplossing. Het haemoglobinegehalte werd uit de optische dichtheid berekend onder aanname van een milimolaire extinctie coëfficiënt, $\epsilon = 11,0$ en een molecuulairgewicht van 16700.

Onderzoekingen door middel van experimenten in vitro. Voor de uitvoering van deze onderzoekingen werd gebruik gemaakt van dezelfde opstelling als beschreven in hoofdstuk IV. De uiteinden van de toe- en afvoerslangen mondden nu echter beide uit in een polytheen maatcylinder. De veneuze slang werd tot onder in doorgeschoven, de arteriële slang eindigde boven in de maatcylinder. Op deze wijze werd 2 liter oxalaat-runderbloed kortgesloten rondgepompt met een minuutvolume van 800 ml. De zuurstofstroom was 4 l/min. Bloedmonsters werden genomen na 0, 5, 10...50 min, dat wil zeggen na respectievelijk 0, 2, 4...20 passages. In fig 25 wordt het resultaat van een dergelijke proef getoond (curve I). De haemolyse neemt vrijwel lineair toe met het aantal passages. Na 20 passages wordt per 100 ml plasma 125 mg haemoglobine gevonden.

Om een onderscheid te kunnen maken tussen de invloed van de

oxygenator en die van het overige extracorporale systeem, werd bij enige van de bovenbeschreven experimenten na 10 passages het bloed van de veneuze pomp af via een shunt direct naar het bovineinde van de helix geleid. De oxygenator en de ontschuimer werden zo-

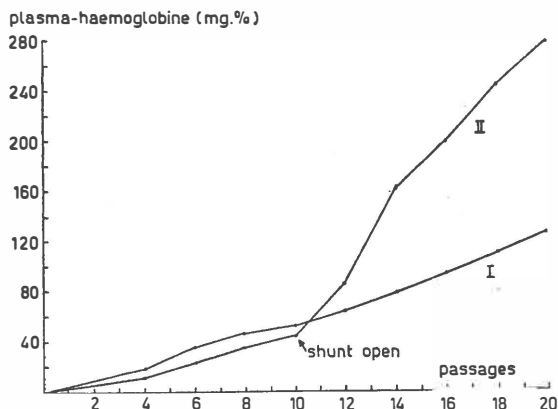


Fig. 25. Toename van het plasma-haemoglobinegehalte bij het rondpompen van 2 l oxalaat-runderbloed in een kortgesloten circuit. Curve I = met oxygenator en ontschuimer. Curve II = oxygenator en ontschuimer na 10 passages vervangen door 1 meter PVC slang

doende uitgeschakeld. De shunt bestond uit een PVC slang van 1 meter lengte en $\frac{1}{4}$ inch inwendige diameter. Na het openen van de shunt bleek de haemolyse sterker toe te nemen dan voordien (fig. 25, curve II). Aansluitend werden nog proeven gedaan, die er op waren gericht een mogelijke invloed van de inwendige diameter van de slangen aan te tonen. Hieruit bleek dat er, wat betreft het haemoglobinegehalte van het plasma, geen verschil bestond of 800 ml bloed per minuut door slangen met een inwendige diameter van $\frac{1}{4}$ inch dan wel van $\frac{3}{8}$ inch werd gepompt.

Onderzoekingen bij de hondeproeven. Bij deze experimenten werd de hoeveelheid haemoglobine in het plasma regelmatig bepaald. Hiertoe werden tijdens de perfusie monsters genomen van het veneuze bloed, dat van het proefdier afkomstig was. Voor en na de perfusie werden de monsters afgenomen via de catheter van de veneuze drukmeting. Ook werden bepalingen verricht uit het gemengde donorbloed vóór en na het kortgesloten rondpompen voorafgaande aan de eigenlijke perfusie. Het eerste monster, dat dan tijdens de perfusie

werd genomen, toonde de invloed van de menging van het bloed van de donores met dat van het proefdier. Toch was tijdens de verdere perfusie de toename van het plasma-haemoglobinegehalte geen juiste maatstaf voor de haemolyse die door de extracorporale circulatie werd veroorzaakt, maar gaf deze veeleer het verschil aan tussen de haemolyse en de eliminatie van vrije haemoglobine. Andere factoren, die de uitkomsten van de bepalingen van het haemoglobinegehalte van het plasma slecht vergelijkbaar maakten, waren bijvoorbeeld de verschillen in plasma-troebeling, haemoglobinegehalte en aantal erythrocyten in het bloed van de diverse honden en de techniek van het afnemen van de bloedmonsters. Wij menen dan ook, dat het niet verantwoord is om de bij de dierproeven gevonden waarden voor de haemolyse, in getallen weer te geven. Hier zij slechts medegedeeld, dat tijdens de perfusie een duidelijke toename van het plasma-haemoglobinegehalte ontstond en na de perfusie weer een geleidelijke daling optrad; bij de latere series hondeproeven werd slechts eenmaal een waarde hoger dan 120 mg⁰/o gevonden. Alleen in dit laatste geval werd een macroscopische haemoglobinurie waargenomen.

Bespreking. DEWALL ³⁵ vond na 20 minuten perfunderen ("low flow") bij zijn honden plasma-haemoglobinegehalten die wisselden van 10 tot 200 mg⁰/o. Het gemiddelde was 80 mg⁰/o. LENFANT ⁹⁶ vermeldt een toename van het haemoglobinegehalte in het plasma van 55 mg⁰/o. Over de maximaal toelaatbare waarde bestaat geen eenstemmigheid. Wij hebben ons als toelaatbare bovengrens een waarde van 200 mg⁰/o gesteld. Deze grenswaarde lijkt zeer voorzichtig gekozen in vergelijking met de waarneming van FLINK ⁵³, dat een aanvangsconcentratie van 3.7 gram haemoglobine per 100 ml plasma moet worden bereikt, voordat bij honden blijvende nierbeschadigingen optreden.

De niet zeer talrijke onderzoeken die op dit gebied zijn verricht, wijzen er op, dat er voor het optreden van haemoglobinurie een drempelwaarde bestaat. GILLIGHAN et al. ⁵⁸ vonden na injectie van stromavrij haemoglobine bij de mens een haemoglobinurie, wanneer de initiale plasma-haemoglobineconcentratie meer dan 135 mg⁰/o bedroeg. Deze uitscheiding ging door, totdat de plasmaspiegel tot 30-50 mg⁰/o was gedaald. Deze waarnemingen zijn in overeenstemming met die van OTTENBERG en FOX ¹²⁹, die de volgende hypothese betreffende de eliminatie van haemoglobine uit het plasma en het

optreden van haemoglobinurie presenteren. Bij een lage plasma-haemoglobineconcentratie treedt een langzame eliminatie op ten gevolge van opname van het haemoglobine door het reticulo-endotheliale systeem. Wanneer de plasma-haemoglobineconcentratie de „glomerulaire filtratiedrempel” (LICHTY, HAVILL en WHIPPLE ⁹⁷) overschrijdt, verschijnt er haemoglobine in het glomerulusfiltraat; dit kan door de tubuli volledig worden teruggeresorbeerd en opgeslagen. Er bestaat dan de toestand van een versnelde eliminatie van haemoglobine uit het plasma zonder haemoglobinurie. Wordt de opnamecapaciteit van de tubuli overschreden, dan treedt haemoglobinurie op. De door GILLIGHAN genoemde initiale drempel van 135 mg⁰/o zou in deze voorstelling een maat zijn voor de opnamecapaciteit van de tubuli, terwijl de plasmaspiegel van 30-50 mg⁰/o, waarbij de haemoglobinurie verdween, zou kunnen worden opgevat als de drempelwaarde voor de glomerulaire filtratie; dan immers nadat gedurende geruime tijd haemoglobinurie heeft bestaan, is een verzadigd zijn van de tubuli met haemoglobine waarschijnlijk.

Beschadiging van de thrombocyten

Methode voor de telling van de thrombocyten. Hierbij deed zich het probleem voor, dat in vele monsters, door samenklontering van de thrombocyten, de telling zeer werd bemoeilijkt. Wij kregen de indruk, dat deze moeilijkheden ontstonden nadat heparine aan het proefdier was toegediend. Ook BRECHER ¹⁴ ondervond dergelijke problemen. Bij de bestudering van de morfologie van de thrombocyten vond deze onderzoeker dat verschillende antistollingsmiddelen invloed op de thrombocyten uitoefenen, waarbij heparine wel de meest storende was. Verschillende methoden van telling zijn door ons geprobeerd. Ze toonden echter alle ongeveer hetzelfde beeld, waarbij de methode van FEISSLEY ⁵⁰ met cocaïnehydrochloride ons nog het beste beviel. Deze methode is dan ook bij de volgende onderzoeken gebruikt.

Onderzoekingen door middel van experimenten in vitro. Hiervoor werd dezelfde proefopstelling gebruikt, als gebruikt voor het onderzoek van de beschadiging van de erythrocyten. Twee liter oxalaat-runderbloed werd dus kortgesloten rondgepompt met een stroomsnelheid van 800 ml/min en een zuurstofstroom van 4 l/min. Het resultaat van een dergelijke proef wordt getoond in fig. 26. De sterkste daling van het aantal thrombocyten treedt tijdens de eerste

passages op, waarna tijdens de volgende passages een steeds kleinere daling valt op te merken. Wanneer de curve van fig. 26 op semi-

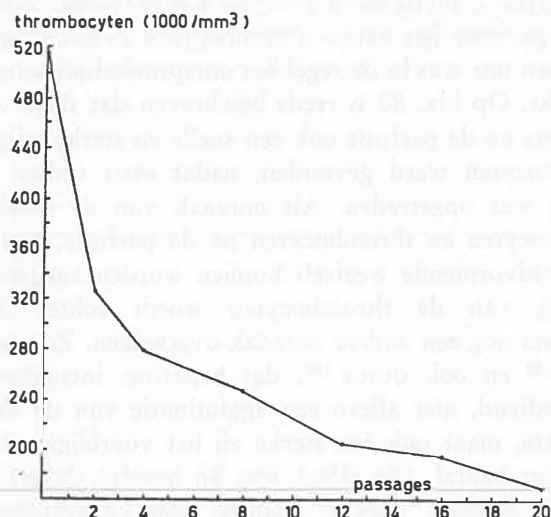


Fig. 26. Daling van het aantal thrombocyten tijdens het rondpompen van 2 l oxalaat-runderbloed in een kortgesloten circuit

logarithmisch papier wordt uitgezet blijkt geen rechte lijn te ontstaan. Er is dus geen exponentiële daling van het aantal thrombocyten, zodat het verloop van de daling niet alleen kan worden verklaard door het verminderde aantal dat voor beschadiging in aanmerking komt.

Onderzoekingen bij de hondeproeven. Bij verschillende van deze experimenten werd in het bloed van de veneuze monsters, die voor andere doeleinden werden afgenomen, ook het aantal thrombocyten geteld. Aangezien echter bij deze proeven het bloed met heparine onstolbaar werd gemaakt, kan hier slechts een globale indruk worden weergegeven. Het bleek, dat de daling van het aantal thrombocyten tijdens de perfusie, gemiddeld iets minder dan de helft van de uitgangswaarde bedroeg. Na afloop van de extracorporale circulatie was weer een duidelijke stijging op te merken. Bij enkele hondeproeven werden tijdens een perfusie van 30 min, ook na 10 min de thrombocyten geteld. Hierbij bleek dat het grootste deel van de daling in de eerste 10 min optrad.

Bespreking. Dat het aantal thrombocyten ten gevolge van de passage door een extracorporaal circuit aanzienlijk daalde, was te verwachten. De oorzaken hiervan zullen op blz. 87 nog nader worden geanalyseerd. Bij de hondeproeven was het echter zeer opvallend, dat na de perfusie het aantal thrombocyten in het bloed weer snel steeg. Na een uur was in de regel het oorspronkelijke aantal ongeveer weer bereikt. Op blz. 80 is reeds beschreven dat door verschillende onderzoekers na de perfusie ook een snelle en sterke stijging van het aantal leucocyten werd gevonden, nadat eerst tijdens de perfusie een daling was opgetreden. Als oorzaak van de stijging van het aantal leucocyten en thrombocyten na de perfusie, zou een reactie van de bloedvormende weefsels kunnen worden aangenomen. Voor het gedrag van de thrombocyten wordt echter door enkele onderzoekers nog een andere oorzaak overwogen. Zo vonden FIDLAR en JAKES⁵² en ook QUICK¹⁴², dat heparine, intraveneus aan een hond toegediend, niet alleen een agglutinaties van de thrombocyten veroorzaakte, maar ook een sterke tijdelijke vermindering van het aantal. Dit effect was bij honden duidelijker dan bij mensen. De sterkste werking vonden deze onderzoekers ongeveer 3½ minuut na de inspuiting. Na ongeveer 1 uur was het aantal thrombocyten weer op peil, hoewel het antistollingseffect van de heparine nog voortduurde. SCALABRINO¹⁵⁰ meent deze kortdurende daling van het thrombocytengetal na de inspuiting van heparine, te moeten verklaren door een verplaatsing van de thrombocyten naar de weefsels. Later zouden de plaatjes weer in het bloed verschijnen. Mogelijkerwijs spelen beide oorzaken hier een rol.

Bij onze hondeproeven bleek in elk geval het aantal thrombocyten na afloop van de perfusie snel weer te stijgen en tijdens de perfusie nooit beneden ongeveer 120.000 per mm³ te dalen. Dit laatste zou onder overigens normale omstandigheden geen gevaren met zich mee behoeven te brengen. Bij de klinische toepassing moet het hart-long apparaat echter ook en zelfs dikwijls, worden gebruikt bij patienten met aangeboren cyanotische afwijkingen en bij deze patienten komen volgens VAN CREVELD^{26, 27} en DEWALL³³ soms reeds stoornissen in het stollingsmechanisme voor. Dit is een reden te meer om de factoren, die beschadiging van het bloed kunnen veroorzaken, zoveel mogelijk te elimineren.

Oorzaken van de beschadiging van het bloed

De belangrijkste factoren die bij het gebruik van een hart-long apparaat, een beschadiging van het bloed zouden kunnen veroorzaken zijn:

het persen of zuigen van bloed door slangen en aansluitingen van lichaamsvreemd materiaal met hun vernauwingen en verwijdingen (1); de passage door pompen (2);

het leiden van zuurstof door het bloed (3);

het intermitterend opzuigen van het bloed uit het geopende hart door een metalen zuigbuisje aan het einde van de slang van het intracardiale afzuigsysteem (4);

het opvangen en bewaren van het donorbloed en het vullen van het apparaat hiermee; het vermengen van het bloed van verschillende donorhonden met dat van het proefdier (5).

1. LENFANT et al.⁹⁶ legden de nadruk op de mechanische beschadiging, die het bloed ondergaat in de slangen, pompen en verbindingsstukken. Door het gebruik van dikkere slangen met gladde overgangen konden deze onderzoekers de haemolyse duidelijk verminderen. Ook bleek het soort bloedfilter van invloed te zijn. Een zeer belangrijke factor was het aantal malen dat het bloed het extracorporale systeem passeerde, waarbij moet worden bedacht, dat bij elke passage het bloed twee maal door een pomp gaat.

2. Verschillende onderzoekers vonden dat de meeste haemolyse door de pompen wordt veroorzaakt. Over de invloed van het al of niet occlusief zijn van de pompen bestaat evenwel nog veel verschil van mening. MC CAUGHAN¹¹⁰ deed onderzoekingen over de mate van haemolyse die door vinger- en rollerpompen wordt veroorzaakt. Hierbij werd gevonden, dat een occlusieve rollerpomp meer haemolyse veroorzaakt dan een rollerpomp die de slang niet afsluit. Ook meent deze onderzoeker op grond van zijn experimenten, dat een occlusieve Sigma-vingerpomp meer haemolyse veroorzaakt dan een occlusieve rollerpomp. HODGES⁶⁴ wees er evenwel op, dat bij de proefopstelling van MC CAUGHAN het slagvolume van de vingerpomp kleiner was dan dat van de rollerpomp. Was echter het slagvolume van de vingerpomp groter dan dat van de rollerpomp dan gaf, bij het rondpompen van eenzelfde minuutvolume, de rollerpomp de meeste haemolyse. Het slagvolume van de pompen was dus de bepalende factor. Daarbij vond HODGES in tegenstelling tot MC CAUGHAN dat het geen verschil maakte of de pompen al dan niet occlusief werkten.

3. Bij experimenten waarbij een zuurstofstroom door een kolom bloed in een maatcilinder werd geleid, vond BÜCHERL¹⁸ slechts een geringe daling van het aantal thrombocyten. Daarentegen bleek de toename van de plasma-haemoglobineconcentratie recht evenredig te zijn zowel met de grootte van de zuurstofstroom als met de tijdsduur. Siliconeren van de wanden van de maatcilinder gaf minder haemolyse, terwijl toevoegen van een antischuimmiddel de haemolyse juist bevorderde. Volgens SHAW¹⁵⁴ zou de haemolyse die door een schuimoxxygenator wordt veroorzaakt, met 50 % kunnen worden verminderd door met verwarmd en bevochtigd gas te werken. De technische uitvoering hiervan zou evenwel zeer nauwgezet moeten zijn, daar anders nieuwe gevaren als oververhitting en condensatie van waterdamp in de oxygenator zouden kunnen optreden. Daar uit onze proeven in vitro bleek, dat de beschadiging tengevolge van de passage door oxygenator en ontschuimer relatief klein is ten opzichte van de beschadiging tengevolge van de passage door één meter slang, werd niet tot verwarming en bevochtiging van de zuurstofstroom overgegaan, daar de mogelijke voordelen niet tegen de risico's opwogen.

4. Bij onze hondeproeven deed zich het onverwachte feit voor, dat het gebruik van het intracardiale afzuigsysteem geen effect op het aantal thrombocyten of op de haemolyse had. Deze bevinding werd door een onderzoek van LENFANT⁹⁵ in zoverre bevestigd, dat wel een duidelijk hogere haemolyse in het intracardiaal afgezogen bloed werd gevonden, maar dat een invloed hiervan op de plasma-haemoglobineconcentratie in tijdens de perfusie afgenomen bloedmonsters, niet kon worden aangetoond. De verklaring hiervan is wel haast zeker dat de hoeveelheid intracardiaal afgezogen bloed klein is ten opzichte van het totale circulerende volume.

5. BÜCHERL¹⁸ toonde aan, dat tengevolge van zijn methode van bloedafnemen het aantal thrombocyten duidelijk daalt. Bij onze dierexperimenten echter bleek, tegen de verwachting in, dat tijdens het afnemen van het donorbloed en het bewaren hiervan gedurende 2-4 uren in gesiliconeerde flessen, geen noemenswaardige daling van het aantal thrombocyten optrad. Ook morphologische beschadigingen werden in de regel niet waargenomen.

Dat ondanks de afwezigheid van een noemenswaardig effect op de thrombocyten, de invloed van het afnemen, bewaren en mengen op het donorbloed niet mag worden verwaarloosd, bleek bij de haemo-

lyse bepalingen. Het donorbloed werd, zoals op blz. 53 reeds is beschreven, afgenomen via een gesiliconeerd slangetje en opgevangen in gesiliconeerde flessen. In een monster van dit donorbloed, afgenomen direct nadat het bloed in de fles was opgevangen, kon in de regel zeer weinig vrije haemoglobine worden aangetoond. Daarentegen werd na het bewaren van het bloed, zelfs gedurende de korte tijd van twee tot vier uren, een toename van de hoeveelheid haemoglobine in het plasma gevonden. Hierbij bleek tevens dat na bewaren in gesiliconeerde flessen bij kamertemperatuur minder haemoglobine in het plasma werd gevonden, dan na bewaren in niet gesiliconeerde flessen in een waterbad van 39 ° C.

De overlevingsduur van de donorerythrocyten die na de perfusie in het proefdier achter blijven, is korter dan hun normale gemiddelde levensduur. Dit blijkt uit de onderzoeken van BROWN¹⁶ HEWITT⁶³ en IBRING⁷². BROWN vond bij patiënten, die een operatie met behulp van extracorporale circulatie hadden ondergaan, dat de overleving van de erythrocyten, gemeten met Cr⁵¹, gedurende de eerste dagen na de operatie normaal bleef. Dit gold zowel de erythrocyten van de donores als die van de patient zelf. Na 12 dagen bleken de donorerythrocyten echter vrij plotseling snel uit de bloedbaan te verdwijnen. Als verklaring neemt BROWN aan, dat er in de bloedontvanger antilichamen ontstaan tegen normaliter minder belangrijke bloedgroep-antigenen van de donorerythrocyten. Hij vraagt zich naar aanleiding van verdere onderzoeken zelfs af, of niet door de extracorporale circulatie de minder belangrijke bloedgroep-antigenen van de donorerythrocyten een sterkere antigene werking kunnen krijgen.

G. HEPARINE-PROTAMINESULFAAT TITRATIES.

Bij het gebruik van extracorporale circulatie is het nodig dat het bloed onstolbaar wordt gemaakt. De hiervoor nodige hoeveelheid heparine wordt door de diverse onderzoekers verschillend opgegeven. Onze proefdieren kregen in navolging van DEWALL³⁵ 1.5 mg heparine (BOOTS) per kg lichaamsgewicht, terwijl aan het donorbloed per 500 ml 20 mg heparine werd toegevoegd. De heparine moet na afloop van de extracorporale circulatie weer worden geneutraliseerd. De hiervoor benodigde hoeveelheid protaminesulfaat wordt ook weer verschillend opgegeven. Deze uiteenlopende me-

ningen kunnen gedeeltelijk worden verklaard door het gebruik van verschillende soorten heparine en protaminesulfaat. Ook bij een optimale neutralisatie van het heparine-effect kunnen na de extracorporale circulatie stoornissen van het stollingsmechanisme voorkomen. De factoren, die hierbij in het spel zijn, worden door HOMAN VAN DER HEIDE⁶⁸ nader besproken. Het ligt in de lijn der verwachtingen dat deze stollingsstoornissen door verbeteringen in de bouw en de behandeling van de apparatuur kunnen worden verminderd. Of en in welke mate echter ook de hoeveelheid protaminesulfaat, die nodig is om de toegediende heparine te neutraliseren, van deze andere factoren afhankelijk is, is niet bekend. Daar wij aanvankelijk bij onze dierexperimenten te kampen hadden met vaak letale nabloedingen, werden door ons heparine-protaminesulfaat titraties uitgevoerd.

Methode

Uitgegaan werd van de methode van ALLEN², die een titratie aangaf om een eventuele verhoging van het heparinegehalte in het bloed tengevolge van Röntgenbestraling, te bepalen. Wij maakten een reeks verdunningen van een oplossing die per 25 ml gedestilleerd water 10 mg protaminesulfaat* bevatte. Deze oplossing was 24 uur te voren bereid en bij 4 °C bewaard. Van deze oplossing werden in 15 gesiliconeerde reageerbuisjes verschillende hoeveelheden gepipetteerd zodat, wat betreft de hoeveelheid protaminesulfaat per buisje, de reeks van tabel IX ontstond. Het eerste buisje werd gebruikt als controle. Onmiddellijk na afloop van de extracorporale circulatie werd een monster van 20 ml bloed in gesiliconeerd glaswerk opgevangen. Hiervan werd zo snel mogelijk in ieder buisje 1 ml gepipetteerd en onmiddellijk daarna gemengd door 1 x omkeren. Deze laatste handeling werd elke halve minuut met ieder buisje herhaald. Op deze wijze werd de tijd bepaald, waarin het bloed volledig tot stolling kwam. Als criterium hiervoor gold dat er, bij het omdraaien geen bloed meer uit het buisje liep.

Fig. 27 toont, in de vorm van een grafiek, het resultaat van een dergelijke titratie (curve I). Het bloed in het controle buisje stonde niet en ook in de daarop volgende buisjes bleek nog geen stolling op te treden, totdat er bij 0,024 mg protaminesulfaat per ml bloed een meetbare stollingstijd werd gevonden. Deze was nog 26 minuten, maar nam met stijgende hoeveelheid protaminesulfaat af, tot een

* N.V. Organon, Oss.

Tabel IX. De concentraties protaminesulfaat die de opeenvolgende buisjes van de titatiereeks bevatten.

Nr.	Conc. (mg)
1	0
2	0.008
3	0.016
4	0.024
5	0.032
6	0.040
7	0.08
8	0.12
9	0.16
10	0.20
11	0.24
12	0.28
13	0.32
14	0.36
15	0.40

normale stollingstijd werd bereikt. Hierna bleek de stollingstijd evenwel weer verlengd te worden tot er in het buisje dat 0.28 mg protaminesulfaat per ml bloed bevatte, geen stolling meer optrad. Wel verschenen er na ongeveer 35 minuten duidelijke stolsels in dat

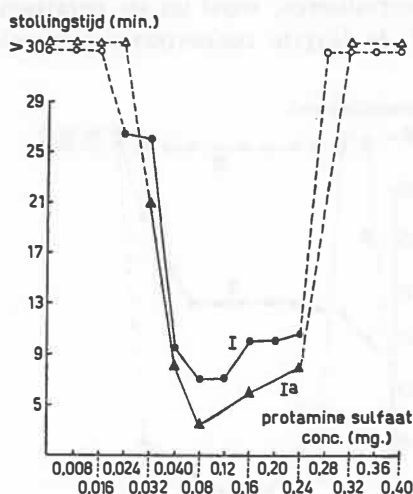


Fig. 27. Voorbeeld van titratiecurven. Curve I = concentraties protaminesulfaat verkregen door stijgende hoeveelheden van eenzelfde oplossing te pipetteren. Curve Ia = concentraties protaminesulfaat verkregen door in alle buisjes 0.1 ml protaminesulfaatoplossing (van verschillende concentratie) te pipetteren.

buisje, maar volledige stolling werd niet meer bereikt. Dit verschijnsel zagen we in het laatste deel van de curven regelmatig. Dat door een overdosering van protaminesulfaat weer een verlenging van de stollingstijd kan ontstaan is reeds lang bekend (ALLEN³).

Voor de eenvoud van de uitvoering werden de stijgende hoeveelheden protaminesulfaat in de buisjes verkregen door stijgende hoeveelheden van eenzelfde oplossing te pipetteren. Om te controleren of dit verschil in de hoeveelheid oplosmiddel niet van invloed was, werd deze titratie ook uitgevoerd met de zelfde concentraties protaminesulfaat, die nu echter werden bereikt door in alle buisjes 0.1 ml protaminesulfaatoplossing (van verschillende concentratie) te pipetteren (curve Ia). Voor de interpretatie van de curven bleek dit geen verschil te maken.

De titraties werden steeds uitgevoerd bij kamertemperatuur. Uit een mededeling van PERKINS¹³⁷ bleek later, dat het inderdaad geen verschil maakt of de titraties bij kamertemperatuur dan wel bij 37 ° C worden uitgevoerd.

Eerste ervaringen bij de hondeproeven

De hoeveelheid protaminesulfaat, die nodig was om de heparine in het proefdier te neutraliseren, werd uit de titratiecurven gevonden. In de reeks werd de *laagste* concentratie protaminesulfaat opge-

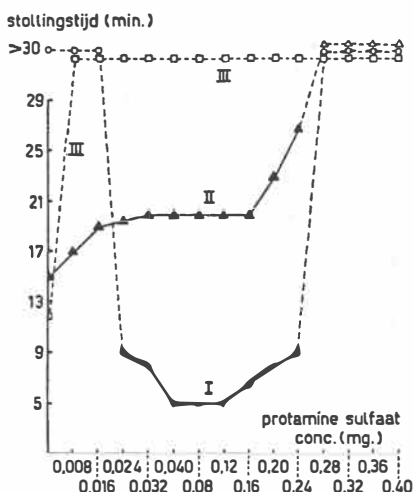


Fig. 28. Titratiecurven van een dierexperiment (verklaring zie tekst).

zocht, die de *korste* stollingstijd gaf. Door deze concentratie te vermenigvuldigen met het geschatte circulerende bloedvolume van de hond (in ml's), werd de in te spuiten hoeveelheid protaminesulfaat gevonden. Deze hoeveelheid werd, verdund in 100 ml isotonische zoutoplossing, langzaam intraveneus toegediend.

Fig. 28 toont enkele titratiecurven, die vrij goed te interpreteren zijn. Curve I is gemaakt vlak na het einde van een 30 minuten durende perfusie; 0,04 mg protaminesulfaat per ml bloed bleek de laagste concentratie die in vitro de kortste stollingstijd gaf. Het geschatte bloedvolume van de hond was 1000 ml, zodat 40 mg protaminesulfaat werd toegediend. Twintig minuten later was de controle-stollingstijd 15 minuten. Toevoeging in vitro van de kleinste hoeveelheid protaminesulfaat gaf evenwel reeds een verlenging van de stollingstijd (curve II). Het leek dus of met deze 40 mg al te veel protaminesulfaat was toegediend. Er bestond echter nog een ruime speling, voordat een gevaarlijke overdosering was bereikt. Door een misverstand werd tijdens de uitvoering van de titratie van curve II, nog 10 mg protaminesulfaat aan de hond gegeven. Dit had tot resultaat dat de controle-stollingstijd weliswaar nog iets werd verkort, maar dat de gevaarlijke overdosering nu toch wel zeer dicht werd benaderd (curve III). In de buisjes die respectievelijk 0.008, 0.016 en 0.024 mg protaminesulfaat bevatten, traden na 20 minuten wel stolsels op, maar het kwam niet meer tot volledige stolling.

De eerste titratie, vlak na de perfusie, gaf bij alle dierproeven een fraaie curve. Was echter eenmaal protaminesulfaat aan de hond toegediend, dan werden meestal zeer onregelmatig titratiecurven gevonden. Deze waren moeilijk te interpreteren, maar wezen toch meestal op een overdosering van protaminesulfaat. Wij meenden hieruit te moeten concluderen dat de oorzaak van de discrepantie tussen de in vitro gevonden optimale dosis en de uitkomsten in vivo, moest worden gezocht in factoren die *na* de perfusie hun invloed deden gelden. Hierbij werd in eerste instantie gedacht aan de invloed van de transfusies met vers citraatbloed, die na de perfusie aan de hond worden gegeven en aan de invloed van de tijd, die verlopen is na de toediening van heparine.

Aanvullende onderzoeken

Om het effect van deze factoren op de heparine-protaminesulfaat titraties na te gaan, werden enige onderzoeken verricht bij genar-

cotiseerde honden, die geen operatie ondergingen en geen protaminesulfaat kregen toegediend (z.g. blanco experimenten). Werd vóór en na een transfusie van 500 ml citraatbloed een titratiecurve gemaakt bij een hond die was gehepariniseerd met 1.5 mg/kg lichaamsgewicht, dan bleek dat na de transfusie minder protaminesulfaat nodig was om de heparine te neutraliseren, dan vóór de transfusie. Werd dit onderzoek herhaald zonder dat een transfusie werd gegeven, dan bleek uit achtereenvolgens gemaakte curven, dat steeds minder protaminesulfaat moest worden toegediend naar mate de tijd die verliep sinds de inspuiting van heparine, langer werd. Na $2\frac{1}{2}$ uur was de controle-stollingstijd weer normaal. Werd voor het zelfde onderzoek 3 mg heparine per kg lichaamsgewicht bij een hond ingespoten, dan duurde het ongeveer 3 uren voordat de controle-stollingstijd weer tot de uitgangswaarde was teruggekeerd.

In aansluiting op deze onderzoeken werd bij een dierexperiment na een extracorporale circulatie van 30 minuten geen protaminesulfaat toegediend. Titraties werden uitgevoerd $\frac{3}{4}$, $1\frac{3}{4}$ en 3 uren na de injectie van 1.5 mg heparine/kg lichaamsgewicht, wat overeenkwam met 0, 1 en $2\frac{1}{4}$ uur na het einde van de perfusie. Bij de beschouwing van drie achtereenvolgens gemaakte curven bleek, dat ook nu in vitro steeds kleinere concentraties protaminesulfaat nodig waren om het heparine-effect te neutraliseren. De verschillen tussen de curven waren evenwel slechts gering en duidelijk minder groot dan bij de honden, die geen operatie hadden ondergaan. Een opvallend verschil was voorts, dat bij deze laatsten na $2\frac{1}{2}$ tot 3 uren de stollingstijd weer op de uitgangswaarde terug was gekeerd, terwijl bij de operatiehond de stollingstijd na 3 uren nog langer dan $1\frac{1}{2}$ uur was. Door de operatie met behulp van extracorporale circulatie zelf worden dus ook nog stoornissen in het stollingsmechanisme te weeg gebracht. Deze stoornissen zijn echter niet zo groot, dat niet door een adequate protaminesulfaat dosering bij de hondeproeven een voldoende stolling kon worden bereikt.

Latere ervaringen bij de hondeproeven

Bij de dierexperimenten bleek dus minder protaminesulfaat nodig te zijn, dan aanvankelijk naar aanleiding van de titraties werd gemeend. Het principe om uit te gaan van de kleinste dosis, die bij de titraties de kortste stollingstijd gaf, werd derhalve verlaten door bij de volgende dierexperimenten van de zo gevonden dosis slechts

een gedeelte in te spuiten. Fig. 29 geeft hiervan een voorbeeld. Volgens curve I zou 0.12 mg protaminesulfaat per ml bloed de juiste dosis zijn. Het geschatte bloedvolume van de hond was 1000 ml

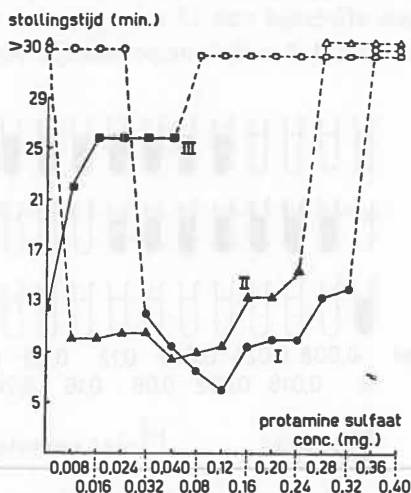


Fig. 29. Titratiecurven van een dierexperiment waarbij aan de hond minder protaminesulfaat werd toegediend dan overeenkwam met de kleinste dosis die in vitro de kortste stollingstijd gaf

zodat 120 mg zou moeten worden toegediend. Er werd evenwel slechts 25 mg ingespoten. Dit was echter toch te weinig, zoals bleek uit curve II. Daarom werd nog 20 mg aan de hond toegediend, waarna een controle-stollingstijd van $12\frac{1}{2}$ minuut werd gevonden. Uit curve III bleek toen, dat dit de maximaal toelaatbare dosis was, daar in de protaminesulfaat bevattende buisjes langere stollingstijden werden gevonden, dan in het controle buisje. De juiste dosering lag dus tussen 25 en 45 mg.

De heparine-protaminesulfaat titraties kunnen ook op een andere wijze worden beoordeeld, namelijk door slechts éénmaal, en wel na een vastgestelde tijd, te controleren welke buisjes van de reeks zijn gestold. Zouden de titraties van fig. 29 op deze wijze na 13 min zijn „afgelezen” dan zou het beeld van fig. 30 zijn verkregen. De interpretatie van titratie I zou dan luiden, dat bij een geschat bloedvolume van 1 liter, 32 mg protaminesulfaat zou moeten worden ingespoten, hetgeen goed overeenkomt met de bovenbeschreven

schatting tussen 25 en 45 mg. Deze dosis van 32 mg protaminesulfaat komt neer op $1.24 \times$ de oorspronkelijk bij de hond ingespoten hoeveelheid heparine.

Worden nu alle reeds uitgevoerde titraties op deze wijze beschouwd, dus met een afleestijd van 13 minuten, dan wordt een dosis gevonden van gemiddeld $1.2 \times$ de oorspronkelijk bij de hond inge-

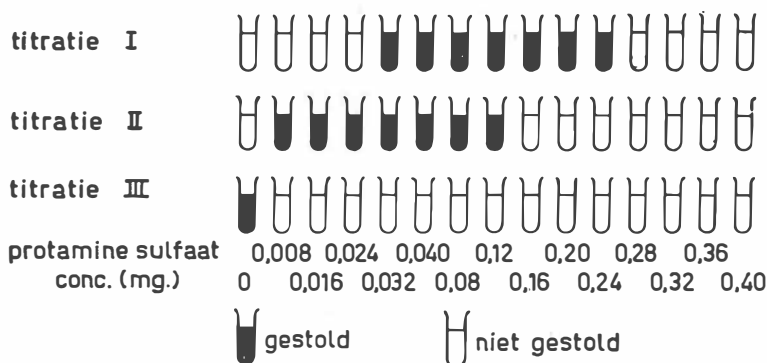


Fig. 30. Het beeld dat ontstaat wanneer de titraties van fig. 29 na 13 min worden „afgelezen”. Bij titratie I bevat, van de 7 na 13 min gestolde buisjes, het buisje met 0,032 mg protaminesulfaat de geringste concentratie. Bij een geschat bloedvolume van 1 l wordt dan 32 mg protaminesulfaat aan de hond toegediend.

spoten hoeveelheid heparine. PERKINS¹³⁷ en HURT⁷¹ bleken hun titratiereeks na 15 min te beoordelen. Wordt dit op onze titraties toegepast dan wordt een dosering van $1.18 \times$ de hoeveelheid heparine gevonden. Sinds het einde van deze onderzoeken worden bij de hondeprouven geen titraties meer uitgevoerd. Er wordt volstaan met het geven van $1.2 \times$ de oorspronkelijk bij het dier ingespoten hoeveelheid heparine. Over de resultaten van deze werkwijze zijn we steeds tevreden geweest. Verbloeding of haemothorax is sindsdien bij onze experimenten met het hart-long apparaat niet meer voorgekomen.

Bijwerkingen van protaminesulfaat

Dat een overmaat protaminesulfaat een verlenging van de stollings-tijd kan geven is reeds vermeld. Als bijwerkingen van een snelle injectie van protaminesulfaat worden wel genoemd het optreden van een kortdurende tensiedaling en bradycardie, een duidelijke

toename van de respiratie in frequentie en amplitude en een daling van het aantal leucocyten en thrombocyten ^{71, 74}. HURT ⁷¹ spoot 2 mg protaminesulfaat per kg lichaamsgewicht in bij normale genarcotiseerde honden, die 45 minuten tevoren met eenzelfde dosis heparine waren behandeld. Duurde deze intraveneuze injectie 3 sec dan ontstond ongeveer 25 sec nadien een plotselinge, maar slechts kortdurende tensiedaling. In enkele gevallen trad ook een uitgesproken bradycardie op. Werd deze handelwijze herhaald bij honden, waarvan het bloed een extracorporaal circuit met sigmapomp had gepasseerd, dan werd een veel heftiger reactie geconstateerd, die ook langer duurde. Er bestond geen correlatie tussen de heftigheid van de reactie en de beschadiging van het bloed (gemeten aan de haemolyse). De ernst en duur van de bradycardie waren onafhankelijk van de verandering van de bloeddruk. HURT trok hieruit de conclusie, dat dit twee gescheiden fenomenen zijn. Dit is in overeenstemming met de waarneming van JAKES ⁷⁴, dat de bloeddrukdaling een gevolg is van een dilatatie van arteriolen in de spieren.

Wat betreft de invloed op het aantal thrombocyten vermeldt JAKES, dat dit een daling vertoont na toediening van protaminesulfaat. Ook HURT vond een duidelijke vermindering van het aantal thrombocyten, die goed correleerde met de diepte van de bloeddrukdaling, die door dezelfde protaminesulfaatinjectie werd veroorzaakt. De vraag of er een oorzakelijk verband tussen deze twee verschijnselen bestaat, wordt echter niet beantwoord. Verdere onderzoeken hierover zouden aan de gang zijn.

De werking van protaminesulfaat duurt korter dan die van heparine. ALLEN ³ adviseert derhalve om de eerste dosis protaminesulfaat na 1 tot 3 uren te laten volgen door een tweede, die de helft bedraagt van de eerste dosis. KOLFF ⁹¹ spreekt in dit verband over "heparin rebound", waarmee wordt bedoeld, dat na het verdwijnen van protaminesulfaat uit de bloedbaan, weer een heparine-effect waarneembaar is. Om dit verschijnsel op te vangen raadt KOLFF aan om na de initiale dosis protaminesulfaat, gedurende 3 uren een druppelinfuus te geven met dezelfde hoeveelheid protaminesulfaat. PERKINS ¹³⁸ daarentegen zegt nooit een nieuwe verlenging van de stollingstijd te hebben waargenomen, wanneer deze eenmaal tot normaal was teruggebracht. Ook wij hebben dit verschijnsel nooit duidelijk gezien. Wel was tweemaal in de titraties een lichte aanduiding hiervan aanwezig, maar de curven waren te onregelmatig om goed te kunnen worden geïnterpreteerd.

Gewaarschuwd door de beschreven bijwerkingen wordt door ons de benodigde hoeveelheid protaminesulfaat nu eerst met 100 ml isotonische zoutoplossing verdund en dan als druppelinfuus toegediend.

H. OVERZICHT EN RESULTATEN.

In totaal werden 58 dierexperimenten verricht. Deze experimenten zijn te verdelen in verschillende series, naar gelang de aard van de proef en de gebruikte apparatuur. De verschillende stadia van ontwikkeling die het hart-long apparaat bij ons heeft doorlopen, zijn in hoofdstuk II reeds besproken. Een overzicht van de verschillende series dierproeven die voor het onderzoek zijn verricht is weergegeven in tabel X, waaruit het verloop van het onderzoek reeds enigermate blijkt.

Tabel X. Overzicht van de verrichte hondeproeven.

AARD VAN DE PROEF	AANTAL
I Perfusie zonder thoracotomie	
a. veno-veneuze doorstroming apparaat A	3
apparaat B	3
b. veno-arteriële doorstroming apparaat C	4
	10
II Perfusie met thoracotomie (veno-arterieel)	
a. apparaat C	6
b. apparaat B	8
	14
III Blanco experimenten	6
IV Overlevingsserie (perfusie met thoracotomie, apparaat D)	
a. zonder cardiectomie	3
b. met atriectomie	7
c. met ventriculotomie	2
	12
V Proeven met groot systeem (apparaat E)	13
VI Diversen	3
Totaal	58

Voor de eerste proefnemingen over de werking van het hart-long apparaat in zijn vroegste uitvoeringen werd runderbloed van uit een voorraadvat door het apparaat gepompt. Hierbij werd waargenomen dat met de als apparaat A beschreven opstelling, op het oog een goede oxygenatie en ontschuiming werd bereikt. Een nadeel van deze methode van onderzoek was evenwel dat de voorraad bloed na 1 passage was geoxygeneerd en dan niet meer kon worden gebruikt. Een andere methode om lang achtereen over veneus bloed te kunnen beschikken, werd gevonden door het apparaat veno-veneus in de circulatie van een hond in te schakelen. Met deze veno-veneuze doorstroming was door ons namelijk vroeger bij proeven met circulatiekoeling reeds veel ervaring opgedaan⁶⁷. Het bloed werd aan het proefdier onttrokken via een canule in de vena jugularis en weer naar het dier teruggevoerd via een canule in de vena femoralis. Bij dit type proef (tabel X, 1a) werd zowel bij de doorstroming met apparaat A als bij gebruik van apparaat B een sterke daling van de arteriële bloeddruk waargenomen. Deze tensiedalingen traden ook op wanneer geen zuurstof door het apparaat werd geleid en dus enkel een gedeelte van de veneuze bloedstroom van de hond door een buizenstelsel werd gepompt. Het enige essentiële verschil tussen dit systeem en de veno-veneuze circulatiekoeling was, dat bij de laatste de inhoud van het extracorporale circuit zo veel kleiner was, dat geen extra bloed voor de vulling nodig was. Derhalve werd de oorzaak van de moeilijkheden gezocht in het donorbloed. Na enkele proefnemingen bleek dat de tensiedalingen niet meer optraden wanneer in plaats van citraat, heparine voor het onstolbaar maken van het donorbloed werd gebruikt en dit bloed niet langer dan enkele uren na het afnemen werd bewaard. Toen met het zo behandelde donorbloed de dierexperimenten vlot verliepen, werd bij de laatste proeven van deze serie, na een periode van veno-veneuze doorstroming, het apparaat veno-arterieel aangesloten. Hiertoe werd de canule die diende voor de toevoer van het geoxygeneerde bloed, verplaatst van de vena naar de arteria femoralis. Deze veno-arteriële doorstroming leverde geen moeilijkheden op, zodat deze methode verder werd toegepast (tabel X, 1b) toen van apparaat B werd overgegaan op het z.g. dubbele systeem (apparaat C).

Door middel van de genoemde dierproeven werden zowel de gaswisselingsfuncties van het apparaat, als de mogelijkheden en moeilijkheden van verdere toepassing bestudeerd. Hiertoe werden ook

reeds, zij het nog op bescheiden schaal, gaswaarden van het bloed vóór en ná de oxygenatie bepaald. Tevens werd nagegaan in hoeverre veranderingen optraden in de plasma-electrolytconcentraties, de plasma eiwitten en het haemoglobinegehalte van het bloed; ook werd bepaald of en zo ja hoeveel haemoglobine in het plasma vrijkwam. Voor een beoordeling van de maximale bloedstroom die de oxygenator kon verwerken, bleek de gebruikte proefopstelling toch niet geschikt, daar slechts met minuutvolumina tot 300 ml kon worden gewerkt. Werd gepoogd meer veneus bloed af te zuigen dan bleek, zoals ook ANDREASEN en WATSON⁶ reeds hadden beschreven, de vena te collaberen. Een ander bezwaar was dat slechts een klein gedeelte van het minuutvolume van de hond door het hart-long apparaat ging. Wat betreft de reactie van het proefdier kon op deze wijze dus slechts het effect van omleiding van een gering gedeelte van het circulerende bloedvolume worden bestudeerd.

Om aan deze bezwaren tegemoet te komen, werd besloten om tot thoracotomie over te gaan. Het veneuze bloed kon hierbij via 2 canules worden afgezogen. Een canule werd via de vena azygos naar de vena cava superior doorgeschoven en de andere via het rechter hartoor naar de vena cava inferior. Voor de arteriële canule werd in plaats van een arteria femoralis een arteria carotis gebruikt, omdat het van belang werd geacht het geoxygeneerde bloed zo centraal mogelijk toe te voeren. Door deze nieuwe proefopstelling veranderde echter het gehele aspect van de dierexperimenten. Behalve de functie van de oxygenator gingen namelijk ook ventilatie, operatietechniek en embolieprophylaxe een rol spelen; tevens kwamen een aantal haemodynamische en stollings problemen op de voorgrond. Om een goed oordeel te kunnen vellen over de verschillende factoren die het verloop van zulk een experiment beïnvloeden, moesten dus gedurende de proef vele controles en bepalingen worden verricht. Dit bracht weer met zich mee, dat steeds meer mensen bij de experimenten werden betrokken en dat de gehele opzet van de proeven veel gecompliceerder werd. Er waren dan ook 6 hondeprouwen nodig, (tabel X, IIa) voordat deze experimenten volgens een vast grondpatroon gingen verlopen. Het heeft geen zin om op de resultaten van deze serie nader in te gaan. Bij deze 6 experimenten werd nog gewerkt met het dubbele systeem (apparaat C), maar daar hieraan toch verschillende nadelen waren verbonden (vergelijk blz. 13), werd voor de volgende proeven weer het enkele systeem gebruikt.

Met dit enkele systeem (apparaat B) werden 8 dierexperimenten gedaan (tabel X, 11b). Hierbij werd steeds een eenzijdige thoracotomie verricht en als regel 30 minuten geperfundeerd. De perfusie geschiedde bij de eerste 4 honden in de vorm van een totale omleiding. De controles en bepalingen vonden steeds plaats volgens een schema dat zeer veel overeenkomst vertoonde met dat beschreven onder B en E in dit hoofdstuk. Deze 8 honden kwamen alle levend van de operatietafel, maar slechts 3 bleken lang in leven te blijven. Twee dieren overleden enkele uren na de operatie aan een haemothorax tengevolge van een diffuse nabloeding. Bij een hond was de vena cava inferior doorgescheurd en provisorisch hersteld door een gedeelte van de veneuze canule er in achter te laten. Een andere hond succombeerde 2 dagen na de operatie door een thrombose van de vena cava superior. De thrombus ging uit van de stomp van de vena azygos, waar een duidelijke intima beschadiging was te zien. Deze was waarschijnlijk veroorzaakt tijdens het inbrengen van de canule voor de vena cava superior. Sindsdien werd de canule voor de vena cava superior niet meer door de vena azygos, maar steeds via het rechter atrium ingebracht. Eén hond is waarschijnlijk overleden aan de gevolgen van het maken van een arteriogram van de hersencirculatie. Deze arteriografie werd verricht om aan te tonen dat tijdens de totale omleiding geen belemmering van de bloedtoevoer naar de hersenen bestond. Deze controle was nodig omdat 2 van de 4 honden, waarbij de veneuze toevoer naar het eigen hart gedurende 30 min afgesloten was geweest, na afloop neurologische stoornissen vertoonden.

Hoewel dus slechts drie van de acht honden van deze serie lang bleven leven, bleek toch uit de verdeling van de doodsoorzaken over de achtereenvolgens uitgevoerde experimenten, dat wel degelijk vooruitgang werd geboekt. Moeilijkheden betreffende operatie- en perfusietechniek werden langzamerhand overwonnen, mede doordat een beter inzicht werd verkregen in de nieuwe haemodynamische verhoudingen. Ook kon in deze serie de gaswisselingsfunctie van het apparaat beter worden beoordeeld, daar bij deze proefopstelling meer veneus bloed uit de hond kon worden afgezogen. Wat betreft de gaswaarden van het bloed dat naar het proefdier werd gepompt, werden dan ook steeds betere resultaten bereikt. Wel werden tijdens deze serie experimenten nog kleine wijzigingen in de apparatuur en techniek aangebracht, maar deze leken toch van ondergeschikt be-

lang vergeleken met de meerdere ervaring en het steeds soepeler verloop van de gehele procedure.

Op deze wijze niet op te lossen problemen vormden de neurologische stoornissen en de diffuse nabloedingen die bij deze honden optraden. De neurologische stoornissen die werden opgemerkt, bestonden voornamelijk uit abnormale reacties op uitwendige prikkels, een vertraagd ontwaken uit de narcose en een dagenlange sufheid. Bij een hond ging dit gepaard met een in intensiteit wisselende spastische parese van een achterpoot en de contralaterale voorpoot. In geen enkel geval kon de oorzaak van deze neurologische stoornissen met zekerheid worden vastgesteld. Wat betreft de diffuse nabloedingen, die ondanks een zorgvuldige bloedstelping soms optraden, werd vooral gedacht aan een onvoldoende neutralisatie van het heparine-effect. Uit de heparine-protaminesulfaat titraties die tijdens de dierproeven werden verricht, bleek dat er een discrepantie bestond tussen de bij de titraties gevonden optimale doses en de uitkomsten in vivo. Om de oorzaak daarvan na te gaan werden 6 zogenaamde blanco experimenten uitgevoerd (tabel X, III). Daarbij bleek dat steeds meer dan de optimale dosis protaminesulfaat aan de honden was toegediend (zie dit hoofdstuk onder G). Toen met deze experimenten een oplossing van de stollingsmoeilijkheden was gevonden, werd begonnen met een nieuwe serie perfusie-experimenten.

Bij de nieuwe serie hondproeven (tabel X, IV) werd apparaat B niet meer gebruikt, maar was dit vervangen door de definitieve uitvoering, beschreven als apparaat D. Ook was de anaesthesie van de donorhonden gewijzigd. Hiervoor werd nu namelijk geen pentothal meer gebruikt. Behalve dat bij de laatste 2 experimenten de directe veneuze afzuiging werd vervangen door de heveldrainage, werden tijdens deze serie hondproeven verder geen principiële wijzigingen meer aangebracht. Bij deze experimenten lag het accent dus niet zo zeer op de verschillende onderzoeken en verbeteringen, dan wel op het in leven blijven van de honden, om daarmee de betrouwbaarheid van de gehele opzet te kunnen aantonen.

Voor deze overlevingsserie golden 12 experimenten met honden waarbij de circulatie door eigen hart en longen gedurende 30 minuten of langer werd afgesloten. Tien honden overleefden de ingreep zonder bezwaar. Neurologische stoornissen, nabloedingen of andere nadelige gevolgen deden zich hierbij niet voor. Twee honden van deze serie

verlieten in redelijke toestand de operatietafel, maar overleden in de loop van de volgende dagen. De fatale afloop kon bij een hond waarschijnlijk worden toegeschreven aan de zeer sterke haemolyse van het donorbloed. Kruisproeven waren niet verricht, zodat bloed-groepantagonisme noch te bewijzen noch uit te sluiten is. De andere overleden hond was te voren reeds ziek met hoge koorts, diarrhee en een lage arteriële bloeddruk. De operatie kon wegens bijzondere omstandigheden evenwel niet meer worden afgelast.

Een overzicht van de ingrepen die bij de honden van de overlevings-serie werden verricht geeft tabel XI. Bij 3 honden beperkten wij

Tabel XI. Overzicht van de ingrepen bij de honden van de overlevingsserie verricht.

INGREEP	AANTAL	OVERLEDEN
geen cardiotorie	3	0
atriotorie	7	2
ventriculotorie	2	0
Totaal	12	2

ons tot een totale omleiding van de circulatie gedurende 30 minuten; 7 honden ondergingen tevens een atriotorie en bij 2 honden werd de rechter ventrikel geopend. De 2 sterfgevallen traden op bij honden die een atriotorie hadden ondergaan. Uit de beschreven doodsoorzaken blijkt echter wel, dat de soort ingreep geen invloed op de mortaliteit had.

Tussen de proeven van de overlevingsserie door werden nog 3 dierexperimenten gedaan, die in tabel X onder VI zijn samen gebracht. Bij 2 van deze experimenten was het de bedoeling om enige ervaring met kunstmatig opgewekte hartstilstand te krijgen, voordat dit bij patienten zou moeten worden toegepast. De hartstilstand werd opgewekt met behulp van kaliumcitraat, dat volgens de techniek van MELROSE ¹¹³ en EFFLER ⁴⁸ in de basis van de aorta werd ingespoten (voor nadere gegevens betreffende deze techniek zie HOMAN VAN DER HEIDE ⁶⁸). De aorta werd bij een van deze honden opgezocht via een rechtszijdige thoracotorie. Dit leverde echter verschillende technische moeilijkheden op, aan de gevolgen waarvan het dier is gesuccombeerd. Bij de andere hond werd een dubbelzijdige thoracotorie verricht. Hierbij verliep de kunstmatige hart-

stilstand en het weer op gang brengen van het hart volgens de verwachtingen, maar de dubbelzijdige thoracotomie zelf bleek toch een te zware belasting voor het dier. Bij de laatste van deze 3 experimenten werd in verband met het stollingsonderzoek, na afloop van de perfusie geen protaminesulfaat aan de hond toegediend (blz. 94). Toen dit later alsnog werd ingespoten bleek het dier niet meer te redden.

Met de in hoofdstuk II als apparaat D beschreven opstelling kon maximaal 800-1000 ml bloed per minuut worden geoxygeneerd. Om ook grotere minuutvolumina te kunnen bereiken, werd een apparaat samengesteld volgens hetzelfde principe, maar met grotere afmetingen van de verschillende onderdelen (apparaat E). Hiermee werden 13 dierexperimenten verricht (tabel X, v). De veneuze toevoer naar het eigen hart werd bij al deze dieren ongeveer 30 minuten afgesloten en één maal werd ook het hart geopend. Een hond werd na afloop van de perfusie opgeofferd voor een longonderzoek. Van de resterende 12 overleefden 7 honden de ingreep. Een hond overleed op de operatietafel ten gevolge van verschillende technische fouten. Vier verlieten in redelijke toestand de operatietafel, maar vertoonden neurologische stoornissen en succombeerden in het verloop van enige uren tot dagen. Onder de 7 overlevende honden waren er nog 2 die ernstige maar voorbijgaande, neurologische stoornissen vertoonden. De dieren waarbij deze stoornissen optraden werden zeer laat of niet wakker uit de narcose en enkele bleven uren tot dagen suf en apathisch. Daarbij vertoonden de meeste een slappe verlamming van de achterpoten of van alle vier de poten. Een hond vertoonde duidelijke strekkrampen als reactie op prikkels. Het vermoeden bestond dat deze neurologische stoornissen door embolieën werden veroorzaakt. Dat zouden zowel gas^{37, 54, 165}, fibrine⁶⁹, silicone^{65, 136, 167} als vet embolieën¹³⁰ kunnen zijn. Met het doel het eventuele optreden van deze embolieën tegen te gaan, werden verschillende veranderingen in apparatuur en techniek aangebracht. Zo werd de inhoud van de helix vergroot, de laag siliconenpasta in ontschuimer en helix zo dun mogelijk gemaakt en meer heparine aan het proefdier toegediend. Deze maatregelen hadden echter niet het gewenste gevolg, daar de stoornissen wisselend en onregelmatig bleven optreden.

Een ander opvallend verschijnsel was, dat toen bij de laatste hon-

den van deze serie een nieuw soort vingerpomp met een groter slagvolume werd gebruikt, ook nog haemodynamische moeilijkheden optraden. Onmiddellijk na het begin van de perfusie met partiële omleiding daalde namelijk de arteriële bloeddruk plotseling vrij sterk, terwijl er uit de veneuze canules veel minder bloed afliep dan werd verwacht. Werde de perfusie daarop gestaakt en na korte tijd opnieuw begonnen, dan werd na 1-2 maal herhalen van deze handelingen uiteindelijk toch nog een normale perfusie bereikt. Dit verschijnsel trad ook op wanneer met het grote systeem slechts met de kleine stroom van ongeveer 40 ml/kg.min werd geperfundeed. Er bestond evenwel geen verband tussen de haemodynamische moeilijkheden en het optreden van de neurologische stoornissen na afloop van de operatie. Voor geen van beide verschijnselen kon op korte termijn een oplossing worden gevonden, zodat in het verloop van deze serie dierexperimenten met het grote systeem eigenlijk geen vooruitgang werd geboekt. Dat er geen uitzicht op een snelle oplossing van de moeilijkheden bestond, leidde er toe dat van verdere experimenten om een grote bloedstroom door middel van dit grote systeem te oxygeneren, werd afgezien. Het feit dat LILLEHEI et al.^{101, 102, 103} met deze apparatuur wel goede resultaten bereiken en ook latere eigen ervaringen met andere typen hart-long apparaten, geven reden om aan te nemen dat we bij voortzetting van de experimenten met het grote systeem waarschijnlijk toch ons doel hadden kunnen bereiken.

Hoofdstuk VII

KLINISCHE TOEPASSING VAN EXTRACORPORALE CIRCULATIE; COMBINATIE MET HYPOTHERMIE

Daar aan de hand van een serie hondeprouven met apparaat D (tabel X, iv) de betrouwbaarheid van dit apparaat en van de gehele opzet van de extracorporale circulatie werd aangetoond, is tot klinische toepassing overgegaan. Ten aanzien van de hierbij gevolgde opstelling en werkwijze hebben wij ons laten leiden door de ervaringen opgedaan bij de hondeprouven en de uitkomsten van de experimenten in vitro. Voor de directe bewaking van de patient werden vóór, tijdens en na de perfusie bij de mens dezelfde routine metingen en bepalingen verricht als bij de hond. Ook voor de beoordeling van de perfusie en van de toestand van de patient voor- en nadien, alsmede voor de eventueel te nemen maatregelen, werd steeds teruggegrepen op de ervaringen in het experimentele stadium opgedaan. Uit de gegevens van de 17 patienten beschreven door HOMAN VAN DER HEIDE ⁶⁸ blijkt dat zowel het apparaat als zodanig, als de gehele opzet van de extracorporale circulatie, bij de mens zeer bevredigend heeft gewerkt. Ook de uitkomsten van de verschillende bepalingen omtrent de beschadiging van het bloed, de bloedgaswaarden en de stolling, kwamen in grote lijnen overeen met wat op grond van de hondeprouven werd verwacht. De in deze dissertatie beschreven grondprincipes voor een betrouwbare vorm van extracorporale circulatie blijken dus bij de klinische toepassing hun waarde te behouden.

Dat met de beschreven apparatuur slechts bloedstromen tot maximaal 1000 ml/min kunnen worden geoxygeneerd, beperkt de toepassingsmogelijkheid. Er kunnen, zelfs bij het kleine minuutvolume van 40 ml/kg, slechts kinderen met een gewicht van ten hoogste 25 kg worden geperfundeerd; en dit maximale gewicht is eigenlijk nog te hoog gesteld, daar weliswaar bij perfusies met een bloedstroom van 40 ml/kg.min goede resultaten worden bereikt, maar toch zeker niet aan de zuurstofbehoefte van alle weefsels wordt voldaan (zie

blz. 76). Derhalve zijn voor het bereiken van grotere minuutvolumina proeven gedaan met een groot systeem (tabel X, v), maar dit apparaat is niet klinisch toegepast omdat bij de honden moeilijkheden werden ondervonden, die niet op korte termijn konden worden overwonnen. Om toch met grotere minuutvolumina te kunnen werken hebben wij onze toevlucht gezocht tot een ander type hart-long apparaat. Hiertoe werd eerst geëxperimenteerd met een systeem bestaande uit rolerpompen en een roestvrijstalen schuimoxxygenator volgens COOLEY²⁴, welke maximaal 3 l bloed per minuut kan oxygeneren. De haemodynamische moeilijkheden, waargenomen bij de proeven met ons grote systeem, werden hierbij niet meer gezien, maar de neurologische stoornissen bleven optreden. Daarentegen werden goede resultaten bereikt toen de roestvrijstalen schuimoxxygenator werd vervangen door een schijvenoxxygenator volgens KAY-CROSS^{28, 80}. Dit apparaat, dat in de door ons gebruikte afmetingen maximaal 3100 ml bloed per min kan oxygeneren, bleek bij klinische toepassing goed te voldoen. Hoewel met deze andere typen hart-long apparaten de werkwijze steeds gebaseerd is gebleven op de hier beschreven principes, werden natuurlijk ook nieuwe ervaringen opgedaan. De consequenties hiervan konden evenwel zeer goed in ons werkschema worden ingepast.

Mede op deze nieuwe ervaringen, die voor het grootste deel reeds zijn vermeld in het proefschrift van HOMAN VAN DER HEIDE⁶⁸, is onze mening gebaseerd dat we bij voortzetting van de experimenten met het grote systeem volgens Lillehei-DeWall waarschijnlijk toch ons doel wel hadden kunnen bereiken (vergelijk ook blz. 105). Deze mening wordt nog versterkt door de onlangs verschenen publicatie van DUBOST en BLONDEAU⁴⁵, waaruit blijkt dat deze onderzoekers weer zijn teruggekeerd tot het gebruiken van de schuimoxxygenator van Lillehei-DeWall, nadat ze deze vroeger hadden vervangen door een schijvenoxxygenator⁴⁴. Wij hebben deze stap terug niet meer gedaan, omdat enerzijds de schijvenoxxygenator nu ook klinisch tot volle tevredenheid werkt en we anderzijds van mening zijn dat het resultaat, dat met een bepaald apparaat wordt bereikt, voor een groot deel afhankelijk is van het team dat er mee werkt.

Een laatste overweging om niet alle onderzoeken te richten op het construeren van het beste hart-long *apparaat*, is gelegen in de onderstaande beschouwing.

Afgezien van het feit dat het hart-long apparaat altijd een slecht surrogaat blijft voor de natuurlijke circulatie en respiratie, zijn er bovendien verschillende praktische bezwaren verbonden aan het gebruik van zulk een apparaat. Zo is bijvoorbeeld voor de vulling van de apparatuur zeer veel donorbloed nodig, hetgeen een zware belasting voor de bloedtransfusiedienst en het laboratorium betekent. Een ander bezwaar is dat het gebruik van een hart-long apparaat nog niet inhoudt dat de hartholte ook volledig bloedvrij is (zie blz. 62). Hieraan kan worden tegemoet gekomen door afklemming van de aorta ascendens, distaal van de afgang van de arteriae coronariae. Tengevolge van het stilleggen van de bloedstroom door het myocard treedt na enige tijd ventrikelfibrilleren en/of hartstilstand op (SENNING¹⁵³). Andere onderzoekers geven er de voorkeur aan, direct na het afklemmen van de aorta, door middel van kaliumcitraat^{48, 113} of acetylcholine⁹⁴ het hart stil te zetten. Behalve dat deze methoden altijd beschadigend werken op het myocard, kan de hartstilstand ook niet te lang achtereen worden volgehouden, daar anders de myocardbeschadiging irreversibel wordt. Het laatste bezwaar weet SHUMWAY¹⁵⁵ op te vangen met een locale koeling van het hart door middel van een irrigatie van het pericard met koude zoutoplossing. Anderen, bijvoorbeeld KING⁸⁵, SENNING¹⁵³ en BROWN en SEALY^{17, 152}, zoeken het meer in de combinatie van een hart-long apparaat met een matige verlaging van de temperatuur van het gehele lichaam door middel van een warmte-uitwisselaar die in het circuit is opgenomen. Niet alleen dat de kunstmatige hartstilstand hierbij langer kan worden volgehouden, maar door de verlaging van het metabolisme van de patient kan ook met een kleiner minuutvolume worden volstaan. Hierdoor zou met een kleinere oxygenator kunnen worden gewerkt, hetgeen een geringere behoefte aan donorbloed met zich brengt. Een nadeel van deze methode is evenwel dat op een ogenblik dat de lichaamstemperatuur niet is verlaagd, de patient in een toestand kan komen te verkeren dat ondersteuning of overname van de circulatie door het hart-long apparaat noodzakelijk is. Dit behoeft echter nog geen fatale gevolgen te hebben, daar immers met een minuutvolume van ongeveer 40 ml/kg de overlevingskans nog zeer groot is (zie o.a. blz. 78).

Een volgende stap op de weg om koeling en hart-long apparaat te combineren is om met dit systeem geen matige verlaging van de lichaamstemperatuur na te streven, maar juist een diepe koeling tot

bijvoorbeeld 15 of 10° C (KENYAN et al.^{82, 83}, DUBOST et al.⁴⁶). Bij die lichaamstemperatuur kan de gehele circulatie gedurende ongeveer 45 min worden stilgezet, zodat in het geheel geen bloed in het hart komt. Het zicht in het geopende hart is dan zeer goed en het gebruik van een intracardiaal afzuigsysteem, met de daaraan verbonden sterke beschadiging van het bloed, is overbodig. Bij deze methode is dus de diepe hypothermie het eigenlijke middel om de intracardiale operatie mogelijk te maken en is de perfusie, met oxygenator en warmte-uitwisselaar, slechts nodig om de lichaamstemperatuur op een veilige wijze te kunnen verlagen en nadien weer op peil te brengen. De laatste ontwikkeling in deze richting is een door DREW⁴⁰ ontworpen methode, waarbij de diepe hypothermie wordt bereikt door middel van een extracorporale circulatie zonder oxygenator; de longen van de patient blijven voor de gaswisseling zorgdragen. Ook dit systeem is reeds klinisch toegepast (DREW⁴¹).

Aan welk hulpmiddel voor het mogelijk maken van intracardiale operaties onder direct zicht op den duur de voorkeur zal moeten worden gegeven is nog niet te voorspellen. Ook de mogelijkheid om de patient door uitwendige koeling, dus zonder extracorporale circulatie, tot bijvoorbeeld 15° C te koelen moet nog niet à priori worden verworpen.

SUMMARY

CHAPTER I

In the introduction of this thesis it is expounded that for the surgical correction of several congenital and acquired intracardiac defects it is essential to be able to work for a prolonged time under direct vision in an opened and bloodfree heart cavity. This involves that the circulation, or at any rate the circulation through the heart, has to be stopped for some time. The advantages and disadvantages of some expedients (such as hypothermia or deep hypothermia with or without artificial circulation, cross circulation or pump-oxygenators etc.) to make this possible, are shortly discussed. In using a pump-oxygenator the circulation through the heart cavities and the lungs is stopped. The bloodstream is led from the caval veins through an extracorporeal circuit to a big artery of the animal (patient). The circuit contains an oxygenator, which looks after the gas exchange and one or more pumps, which take care of the propulsion of the blood. In this way the circulation through the rest of the body is artificially maintained and via the coronary and bronchial arteries the needs of the heart and lungs can also be met. Shortly after the first publication of LILLEHEI and DEWALL it was decided to reproduce the apparatus constructed by these investigators and to start a series of experiments to test its functioning and to get experience in its use for cardio pulmonary bypass. The findings and results as well as the problems that arose during these experiments are discussed in this thesis.

CHAPTER II

In the first part of this chapter the apparatus is described in full detail. Via two cannulas, one of which lies in the superior caval vein and the other one in the inferior caval vein, the blood is with-

drawn from the animal. In most of the experiments described in this thesis the blood was sucked directly from the caval veins (fig. 1). In the later experiments a siphon drainage method was employed for withdrawing the venous blood, to which purpose a reservoir was inserted into the venous line (fig. 4). The venous pump (I) transports the blood to the oxygenator (3). Via a dispersion plate (2) oxygen is led through the blood column. From the top of the oxygenator the blood flows into the debubbler (4) and from this it flows into a spiralled PVC tube, the helix (5), which has been immersed in a constant temperature waterbath (6). The arterial pump (II) returns the oxygenated and defoamed blood via a bloodfilter (7) to a big artery of the animal. To the apparatus belong furthermore a transfusion system (12) and a system to return to the circuit the blood intracardially aspirated and collected in a reservoir (10).

In the second part of this chapter the different phases of development are described which the apparatus passed through respectively (fig. 5, 6 and 7) before the definite set up (fig. 2 and 3) was attained.

CHAPTER III

The oxygenator of the apparatus described in chapter II consists of a vertically oriented tube through which blood and oxygen are passed upward (bubble-oxygenator). There is a direct contact between the oxygen-bubbles and the blood through which they pass, but yet the conditions for the gas diffusion are worse than those in the living lung. In comparison with the living lung the diffusion distance in the oxygenator is longer and the diffusion surface smaller, but on the other hand the passage time is longer and also the diffusion pressure is much higher and remains so during the passage of the blood through the oxygenator. Passage time in the living lung is approximately equal to exposure time (the time during which the erythrocytes remain in plasma with a high oxygen tension). In the oxygenator however the latter is considerably shorter than the passage time, although this difference is somewhat compensated by the turbulence in the oxygenator. The smaller the difference between exposure time and passage time, the greater the oxygenation efficiency will be. It is the turbulence, in its turn dependent on blood and gas flow rates, which determines the relative length of the exposure time.

Fluid turbulence is not so important a factor in carbon dioxide as in oxygen exchange, since the solubility of carbon dioxide in plasma is about 20 times greater than that of oxygen. That yet the rates of the gas and blood flows influence carbon dioxide elimination may chiefly be explained by their influence on the diffusion pressure. At the bottom of the oxygenator there is a diffusion pressure of 40-50 mm Hg for carbon dioxide. During the passage of the blood through the oxygenator this diffusion pressure, however, soon decreases slightly because of the decrease of the carbon dioxide tension in the blood, but also because the gas bubbles come to contain some carbon dioxide within a very short time. And although the carbon dioxide tension in the gas bubbles is only slight e.g. 5 mm Hg., still it means a decrease of the diffusion pressure of 10 % or more. So the more quickly the gas is being exchanged at the blood / gas interface, the less the diffusion pressure decreases.

CHAPTER IV

In this chapter experiments *in vitro* are described which were designed: ¹⁾ to find a fixed ratio between blood flow and oxygen flow which gives an optimal gas exchange whatever bloodflow is used, ²⁾ to test the functioning of the artificial lung in order to obtain a better understanding of mechanism and possibilities. To this purpose bovine blood was circulated in short-circuit with different blood and gas flow rates. After the ratio between blood and oxygen flow had been altered, the direct measurement of the oxygen saturation by means of a cuvette oximeter showed whether a new balance had been reached. During the experiments about the effect of an increasing gas flow on the oxygen saturation, with a fixed blood flow, it was found that as a rule for all three blood flow rates examined a blood / gas ratio of 1 : 5 gave an arterial oxygen saturation between 90 and 100 % (fig. 8, 11 and 17). Also the values of the carbon dioxide tension in the oxygenated blood proved to remain within normal bounds (fig. 10).

During these experiments the remarkable fact presented itself that with a blood flow rate of 1200 ml/min the oxygenation appeared to be more efficient than with a blood flow rate of 800 ml/min. In figure 8 the line of 800 ml/min lies entirely below the one of 1200

ml/min, a small part of the latter is even found above the 500 ml/min curve. When for gas flow rates varigating between 500 and 2500 ml/min the acquired oxygen saturation is compared with the absolute gas flow rate (fig. 9), a higher oxygen saturation appears to be reached with a blood flow rate of 1200 ml/min than with one of 800 ml/min. This remarkable discovery was verified by experiments in which an increasing blood flow was led through the oxygenator while the gas flow was kept constant. These experiments showed that after the blood flow rates had become higher than 300 ml/min the arterial oxygen saturation gradually decreased, but after a blood flow rate of 900 ml/min had been reached a gradual increase of the oxygen saturation set in, which was seen to decrease once more after the blood flow rate had exceeded 1200 ml/min (fig. 12). The curves illustrating the carbon dioxide tension in the oxygenated blood during these experiments follow an entirely different course. The arterial carbon dioxide tension increases steadily with an increase of blood flow (fig. 13).

The explanation of these phenomena are ascribed to the fact that with higher blood flow rates a different type of bubble formation presents itself. As a result of this altered flow pattern in the oxygenator the exposure time will take a greater portion of the passage time than with smaller blood flow rates, so that the oxygenation efficiency becomes greater. That this has little influence on the carbon dioxide elimination has already been expounded in chapter III. Because of the greater solubility of carbon dioxide in plasma, the carbon dioxide exchange is much less dependent on the factors which determine the diffusion in the liquid phase and far more on the tension in the gas phase (diffusion pressure). The diffusion pressure decreases steadily with an increasing blood flow so that the efficiency of carbon dioxide elimination steadily decreases.

During these experiments *in vitro* it moreover appeared that with blood flow rates higher than 800-1000 ml/min the debubbling capacity of the debubbler was not satisfactory. In this way we are confronted with the unpleasant fact that although the conditions for oxygen would be more favourable with blood flow rates higher than 1000 ml/min, the unsatisfactory debubbling capacity does not allow them to be used.

Lastly it may be concluded from these experiments *in vitro* that the method of investigation described above appears to be suitable also for testing pump-oxygenators of a different construction.

CHAPTER V

About the year 1950 dog experiments were carried out by ANDREASEN and WATSON, in which the caval veins were clamped off in such a way that the blood inflow into the heart only took place via the azygos vein (compare fig. 18). In these cases recovery was certain and prompt, without damage, after a period of 30 minutes on the flow provided by this vein alone. This discovery led to the development of different methods to shut out heart and/or lungs from the circulation and to perfuse the rest of the body by artificial means with a blood flow which was considerably smaller than the basal cardiac output. Such low flow perfusions (in contradistinction to high flow perfusions) were clinically used for the first time by LILLEHEI, at first in the so called controlled cross circulation and soon after for operations with the aid of a pump-oxygenator.

Also with regard to the technical performance of the artificial circulation different methods may be used. 1). A predetermined perfusion rate may be used which does not depend on the venous return, or the venous return may be let to determine the actual amount of arterial blood delivered to the animal. 2) The withdrawal of the blood from the venae cavae may take place through direct suction by means of the venous pump, or through siphon drainage to a venous reservoir. 3) The beginning of extracorporeal circulation may take place by means of a partial bypass (which means that part of the venous return is led to the pump-oxygenator and another part still flows on to the right atrium), or at once by means of a total bypass.

In most of our experiments the artificial circulation was carried out at a predetermined perfusion rate of 40-42 ml/kg.min. In later experiments the siphon caval drainage method was introduced and somewhat higher perfusion rates were adopted, these coming nearer to physiological conditions. These higher perfusion rates still remained considerably lower than the basal cardiac output of the dog, but yet they were too high to be used during the period of part-

ial bypass at the beginning and end of the perfusion. Too much blood went through the caval cannulas and too little flowed on to the right atrium. For this reason a flow rate of about 40 ml/kg.min was used during this period, to raise it to higher flow rates when changing over to total bypass.

Furthermore it proved to be of great importance for a smooth running of the extracorporeal circulation to have the blood pressure fluctuate as little as possible before, during, as well as after the perfusion. During the perfusion the arterial blood pressure is mainly determined by the perfusion rate, although factors as surgical technique, ventilation and making up for possible loss of blood before the perfusion, are clearly of some influence. During the perfusion the venous blood pressure is strongly influenced by the method of withdrawal of the venous blood (compare fig. 19 with fig. 20). Also the venous blood pressure, especially as compared with the arterial blood pressure, after the termination of the perfusion is of great importance. A low arterial blood pressure points to too small a circulating blood volume, which can be put right with a blood transfusion. In case of a low arterial blood pressure together with a high venous pressure heart failure is probably the cause. In the latter case blood transfusions would be entirely out of the question and even dangerous; administration of cardiotonics would be indicated.

CHAPTER VI

In this chapter different aspects of the dog experiments are discussed under A up to and including H.

A. The apparatus is filled with heparinized blood. This is obtained from a donor dog's carotid artery and collected in siliconized bottles. For the anaesthesia of the donor dogs a mixture of nitrous oxide and oxygen is used, combined with succinylbicholine and with local anaesthesia.

B. The anaesthesia of the dog that is to be operated on, is induced with pentothal intravenously and succinylbicholine for the intubation. After this, the animal is artificially ventilated with a nitrous oxide/oxygen mixture, while for relaxation succinylbicholine is used. As safeguards of the animal several monitoring devices are fixed up for the recording of arterial and venous blood pressure, electro-

cardiogram, electroencephalogram and rectal and oesophageal temperatures.

C. Before the apparatus is filled with donor blood, an isotonic saline solution is circulated. During this circulation the output of the arterial pump is calibrated for the blood flow rates to be used during the perfusion. After the apparatus has been filled with donor blood, this is once more circulated in short-circuit chiefly to expel possible gas bubbles.

D. The operation on one dog (experiment 53) is discussed rather extensively. The extracorporeal circulation lasts 30 minutes and in this period an atriotomy is being performed. At first the perfusion rate amounts to 42 ml/kg.min and is increased later on to 51.5 ml/kg.min. The withdrawal of the venous blood takes place by means of siphon drainage. The course of the arterial and venous blood pressure (fig. 20), E.C.G. and E.E.G. (fig. 21) as well as the results of the determinations of the blood gas values (table IV) are shown.

E. In this section the determination and interpretation of blood gas values during the dog experiments are discussed.

First of all the difference in meaning between arterial and venous values is pointed out. The arterial values especially give an impression of the efficiency of the oxygenator whereas the venous ones tell us more about circulation and metabolism in the animal. The consequences of the low perfusion rate are shown very clearly in the venous values by a low oxygen saturation, a low plasma total carbon dioxide content and a low pH (tables IV and V). Also the oxygen consumption appears to be considerably lower than in normal circumstances (table VIII). If the data obtained with a perfusion rate of 40-42 ml/kg.min are compared with those with an average perfusion rate of 63.3 ml/kg.min (table VI and VII), the values appear to be lower in the former case than in the latter, but even with a perfusion rate of 63.3 ml/kg.min they are still considerably below normal. Moreover the values found by us are compared with those found by other investigators (e.g. fig. 23 and 24). The data appear to be very similar. The conclusion is drawn that the acidosis, which is observed during low flow perfusions is chiefly caused by an accumulation of acid metabolites in the presence of a tissue oxygen deficit.

The determination of the blood gas values in arterial and venous samples after the termination of the perfusion appeared to be also of great importance. For from the arterio-venous difference a clear notion may be obtained of the circulatory state. Moreover it proved to be necessary to ascertain by means of the arterial blood gas values that the spontaneous respiration is sufficient before the endotracheal tube is removed.

F. As to the trauma inflicted upon the blood by the extracorporeal circulation, the damage to the erythrocytes and thrombocytes was examined by us in *in vitro* experiments as well as in dog experiments. During the experiments *in vitro* bovine blood was circulated in short-circuit. From these it appeared that the increase of the plasma haemoglobin content was practically linear with the number of passages (fig. 25, curve I). When after 10 passages the oxygenator and the debubbler were replaced by a PVC tube of one meter length and $\frac{1}{4}$ inch internal diameter the haemolysis appeared to increase more than before (fig. 25, curve II). The dog experiments also showed an increase of the plasma haemoglobin content during the perfusion. After the perfusion a gradual decrease set in again. Only once a value over 120 mg% was found and only in this case a macroscopic haemoglobinuria was seen. The platelet count decreased considerably during the experiments *in vitro* (fig. 26), while also in the dog experiments a clear decrease could be observed during the perfusion. After the perfusion the platelet count, however, soon returned to normal values.

During the discussion of the possible causes of the blood damage these appear to be numerous. The passage through pumps and tubes, passing the oxygen through the blood, the use of the intracardiac aspiration system, as well as the collection and preservation of the donor blood may all be responsible for it.

G. In this section the heparin-protamine titrations are discussed. The protamine that is to be used subsequently is set up in 15 tubes in concentrations of from zero to 0.4 mg (table IX). One milliliter of the blood which is taken from the dog after the perfusion, is added to each tube, after which the length of time is noted down during which the blood comes to complete coagulation. The dose of protamine required to neutralize the heparin in the circulating blood

is then calculated by taking the concentration of protamine in the tube which shows the shortest clotting time with the least amount of protamine and multiplying this concentration by the estimated blood volume of the dog. Some instances are shown (fig. 27, 28 and 29) and discussed. From these it may be concluded that in this way an overdose of protamine is administered to the dogs.

Later on the series of tubes are inspected only once, namely 13 minutes after setting up the tubes, to see in which tubes the blood has clotted (fig. 30). The required amount of protamine is now calculated starting from the concentration of protamine in the tube that has clotted with the least amount of protamine. As a result of these experiments it was found that when for the protamine that is to be injected an amount is taken that is 1.2 times the amount of heparin originally injected into the animal, a practically normal clotting time is reached.

The side effects described of protamine (such as a bradycardia, a fall in blood pressure, an increase in depth and rate of respiration and a fall in the platelet count) can be prevented for the greater part by administering diluted protamine by means of a drip infusion. H. A survey of the dog experiments performed is given in table X. The different series are shortly discussed. When most problems had been overcome a series of dog experiments was decided upon, which were directed at the survival of the dogs (table X, iv). With the results of these experiments the reliability of the whole set up could be proved (table XI).

In order to be able to work with perfusion rates higher than 800-1000 ml/min some more experiments were done with a so called large system (table X, v). This apparatus had been composed after the same principle as the one described in chapter II, the different parts, however, being of a larger size. However, no good results could be attained.

CHAPTER VII

When the apparatus was used clinically it proved to function very satisfactorily as also the whole set up of the extracorporeal circulation. So the principles described in this thesis for a reliable form of extracorporeal circulation prove to keep their value in clinical use.

Furthermore some later developments are shortly discussed in

this chapter. To be able to work with higher perfusion rates, experiments were performed with a stainless steel bubble oxygenator after COOLEY and afterwards with a disc oxygenator after Kay-Cross. With the latter apparatus good results were attained experimentally and also for clinical use its functioning was good. The operation procedure of these other types of pump-oxygenators was again based on the principles described in this thesis.

It is mentioned furthermore that there has been a tendency of late to work with a pump-oxygenator in combination with moderate or even with deep hypothermia. As a last development in this direction a method is pointed out to attain to deep hypothermia by means of extracorporeal circulation without an oxygenator. The patient's lungs continue to look after the gas exchange.

Lastly it is asserted that yet the possibility to bring down the patient's temperature to 15° or 10° C by means of external hypothermia, so without extracorporeal circulation, should not be rejected a priori.

LITERATUUR

1. ALEXANDER, R. S.: „Venomotor tone in hemorrhage and shock”. *Circulation Research* 3, 181 (1955).
2. ALLEN, J. G., MOULDER, P. V., ELGHAMMER, R. M., GROSSMAN, B. J., McKEEN, CH. L., SANDERSON, M., EGNER, W., CROSBIE, J. M.: „A protamine titration as an indication of a clotting defect in certain hemorrhagic states”. *J. Lab. Clin. Med.* 34, 473 (1949).
3. ALLEN, J. G.: „Problems and questions on coagulation of blood arising from the use of extracorporeal circulation pumps and oxygenators”. In *“Extracorporeal Circulation”*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 231.
4. ANDERSEN, M. N., SENNING, A.: „Studies in oxygen consumption during extracorporeal circulation with a pump-oxygenator”. *Ann. Surg.* 148, 59 (1958).
5. ANDREASEN, A. T., WATSON, F.: „Experimental cardiovascular surgery. (The azygos factor)”. *Brit. J. Surg.* 39, 548 (1952).
6. ANDREASEN, A. T., WATSON, F.: „Experimental cardiovascular surgery. (Further experiments on the azygos factor)”. *Brit. J. Surg.* 40, 616 (1953).
7. ANDREASEN, A. T., WATSON, F.: „Experimental cardiovascular surgery: Discussion of results so far obtained and report on experiments concerning a donor circulation”. *Brit. J. Surg.* 41, 195 (1953).
8. BEER, R., ZENKER, R., HEBERER, G., MEYER-WEGENER, H., GEHL, H., BORST, H. G., MINONDO, R.: „Untersuchungen über pathophysiologische Veränderungen im Gassstoffwechsel und Säuren-Basenhaushalt bei Anwendung eines Pump-oxygenators”. *Anaesthesist* 6, 330 (1957).
9. BIGELOW, W. G., CALLAGHAN, J. C., HOPPS, J. A.: „General hypothermia for experimental intracardiac surgery”. *Ann. Surg.* 132, 531 (1950).
10. BIGELOW, W. G., McBIRNIE, J. E.: „Further experiences with hypothermia for intracardiac surgery in monkeys and ground dogs”. *Ann. Surg.* 137, 361 (1953).
11. BIRKELAND, B.: „An evaluation of the circulation during cardiopulmonary bypass in dogs.” *Acta Chir. Scand.* 117, 41 (1959).
12. BOERE, L. A., DERLAGEN, Miss N., KIERS, Miss D.: „Hypothermia, its principles and biochemical disturbances”. *Arch. Chir. Neerl.* 9, 155 (1957).
13. BOEREMAJ, WILDSCHUT, A., SCHMIDT, W. J. H., BROEKHUYSEN, L.: „Experimental researches into hypothermia as an aid in the surgery of the heart”. *Arch. Chir. Neerl.* 3, 25 (1951).
14. BRECHER, G., CRONKITE, E. P.: „Morphology and enumeration of human blood platelets”. *J. Appl. Physiol.* 3, 365 (1951).

15. BRINKMAN, R., LAMBERTS, H. B.: "Continuous observation of average expiratory CO₂ during anaesthesia by the carbvisor". *Arch. Chir. Neerl.* **4**, 131 (1952).
16. BROWN, I. W.: "Discussions on blood changes in extracorporeal circulation". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill, 1958, pag. 261.
17. BROWN, I. W., SMITH, W. W., YOUNG, W. G., SEALY, W. C.: "Experimental and clinical studies of controlled hypothermia rapidly produced and corrected by a blood heat exchanger during extracorporeal circulation". *J. Thor. Surg.* **36**, 497 (1958).
18. BÜCHERL, E. S.: "In vitro-Untersuchungen zur Frage der Blutveränderungen bei Verwendung einer künstlichen Lunge nach dem Gasdispersionsprinzip (bubble oxygenator)". *Thoraxchirurgie* **5**, 63 (1957).
19. CLARK, L. C., GUPTA, V. B., GOLLAN, F.: "Dispersion oxygenation for effecting survival of dogs breathing pure nitrogen for prolonged periods". *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **74**, 268 (1950).
20. CLARK, L. C., HELMSWORTH, J. A., KAPLAN, S., SHERMAN, R. T., TAYLOR, Z.: "Polarographic measurement of O₂ tension in whole blood and tissues during total by-pass of the heart". *Surg. Forum Am. Coll. of Surg.* **4**, 93 (1953).
21. CLOWES, G. H. A., NEVILLE, W. E., HOPKINS, A. L., ANZOLA, J., SIMEONE, F. A.: "Factors contributing to success or failure in the use of a pump-oxygenator for complete by-pass of the heart and lung. Experimental and clinical". *Surgery* **36**, 557 (1954).
22. CLOWES, G. H. A., NEVILLE, W. E., SABGA, G., SHIBOTA, Y.: "The relationship of oxygenconsumption, perfusionrate and temperature to the acidosis associated with cardiopulmonary circulatory by-pass". *Surgery* **44**, 220 (1958).
23. COHEN, M., LILLEHEI, C. W.: "A quantitative study on the "azygos factor" during vena caval occlusion in the dog". *Surg. Gyn. and Obst.* **98**, 225 (1954).
24. COOLEY, D. A., BELMONTE, B. A., LATSON, J. R., PIERCE, J. F.: "Bubble diffusion oxygenator for cardiopulmonary by-pass". *J. Thor. Surg.* **35**, 131 (1958).
25. CRAFOORD, CL., NORBERG, B., SENNING, A.: "Clinical studies in extracorporeal circulation with a heart-lung machine". *Acta Chir. Scand.* **112**, 220 (1957).
26. CREVELD, S. VAN: „Hemorrhagische diathese bij aangeboren hartgebreken". *Ned. T. Geneesk.* **102**, 1430 (1958).
27. CREVELD, S. VAN: "Hemorrhagic diathesis in congenital heart disease-Influence of operation under hypothermia and of whole blood transfusion". *Ann. paediat.* **190**, 342 (1958).
28. CROSS, F. S., KAY, E. B.: "Direct vision repair of intracardiac defects utilizing a rotating disc reservoir-oxygenator". *Surg. Gynec. and Obst.* **104**, 711 (1957).
29. CROSS, S. B.: "Some factors governing the efficiency of blood perfusion pumps". *Quart. J. Exp. Physiol.* **42**, 386 (1957).
30. DALEM, J., HANQUET, M., VANREMOORTERE, E.: "Contribution à l'étude et traitement de la fibrillation ventriculaire". *Acta Anesth. Belg.* **1**, 106 (1950).
31. DELORME, E. J.: "Experimental cooling of the bloodstream". *Lancet* **ii**, 914 (1952).
32. DENNIS, CL., KARLSON, K. E., EDER, W. P., NELSON, R. M., EDDY, F. D., SANDERSON, D.: "Pump-oxygenator to supplant

- the heart and lungs for brief periods. II A Method applicable to dogs". *Surgery* 29, 697 (1951).
33. DEWALL, R. A., WARDEN, H. E., GOTT, V. L., READ, R. C., VARCO, R. L., LILLEHEI, C. W.: "Total body perfusion for open cardiomyotomy utilizing the bubble oxygenator; physiologic responses in man". *J. Thor. Surg.* 32, 591 (1956).
 34. DEWALL, R. A., WARDEN, H. E., READ, R. C., GOTT, V. L., LILLEHEI, C. W., VARCO, R. L.: "A simple expendable artificial oxygenator for open heart surgery". *Surg. Clin. N. Amer.* 36, 1025 (1956).
 35. DEWALL, R. A., WARDEN, H. E., VARCO, R. L., LILLEHEI, C. W.: "The helix reservoir pump-oxygenator". *Surg. Gynec. and Obst.* 104, 699 (1957).
 36. DEWALL, R. A., WARDEN, H. E., LILLEHEI, C. W.: "The helix reservoir bubble oxygenator and its clinical application". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield. Ill. 1958, pag. 41.
 37. DIESH, G., FLYNN, P. J., MARABLE, S. A., MULDER, D. G., SCHMUTZER, K. J., LONGMIRE, W. P., MALONEY, J. V.: "Comparison of low (azygos) flow and high flow principles of extracorporeal circulation employing a bubble oxygenator". *Surgery* 42, 67 (1957).
 38. DODRILL, F. D., HILL, E., GERISH, R. A.: "Some Physiologic aspects of the artificial heart problem". *J. Thor. Surg.* 24, 134 (1952).
 39. DREW, C. E., CLIFFE, P., SCURR, C. F., FORREST, D. M., PEARCE, D. J., KING, P. A., COLES, H. M. T., LEVEAUX, V. M., ZILVA, J. F.: "Experimental approach to visual intra-cardiac surgery using an extracorporeal circulation". *Brit. Med. J.* ii, 1323 (1957).
 40. DREW, C. E., KEEN, G., BENAZON, D. B.: "Profound hypothermia". *Lancet* i, 745 (1959).
 41. DREW, C. E., ANDERSON, I. M.: "Profound hypothermia in cardiac surgery". *Lancet* i, 748 (1959).
 42. DRYE, J. C.: Discussie bij: WOODHALL, B., REYNOLDS, D. H., MALONEY, S., SANDERS, A. P.: "The physiologic and pathologic effects of localized cerebral hypothermia". *Ann. Surg.* 147, 673 (1958).
 43. DUBBELMAN, C. P.: "Attempts to design an artificial heart-lung apparatus for the human adult". *Dissertatie Leiden*, 1953.
 44. DUBOST, CH., BLONDEAU, PH., LENFANT, CL., WEISS, M., PASSELECQ, J., GUERY, J., PIWNICA, A., SPROVIERI, L.: "Quarante-quatre interventions à coeur ouvert sous circulation extracorporelle". *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 289, 266 (1958).
 45. DUBOST, CH., BLONDEAU, PH.: "167 Interventions à coeur ouvert sous circulation extracorporelle pour cardiopathie congénitale". *Presse Med.* 67, 1965 (1959).
 46. DUBOST, CH., BLONDEAU, PH., WEISS, M., LENFANT, CL., PIWNICA, A., LAURENT, D., SPROVIERI, L.: "L'association du coeur-poumons artificiels et de l'hypothermie profonde dans la chirurgie à coeur ouvert". *Mém. Acad. de Chir.* 86, 146 (1960).
 47. EERLAND, L. D., BRINKMAN, R., RITSEMA VAN ECK, C. R., HOMAN VAN DER HEIDE, J. N., DORLAS, J. C.: "Extracorporeal circulation as an aid in direct vision intracardiac surgery". *Proc. Kon. Ned. Ak. v. Wet. Series C*, 60, 1 (1957).
 48. EFFLER, D. B., GROVES, L. K., SONES, F. M., KOLFF, W. J.: "Elective cardiac arrest in open heart surgery". *Cleveland Clinic Quart.* 23, 105 (1956).

49. ELKINTON, J. R., SINGER, R. B., BARKER, E. S., CLARK, J. K.: "Effects in man of acute experimental respiratory alkalosis and acidosis on ionic transfers in the total body fluids". *J. Clin. Invest.* **34**, 1671 (1955).
50. FEISSLY, R.: zie VRIES, S. I. DE: „Bepaling van de bloedingstijd". *Ned. T. Geneesk.* **97**, 1595 (1953).
51. FICK, A.: "Ueber Diffusion". *Pogg. Ann.* **94**, 59 (1855).
52. FIDLAR, E., JAKES, L. B.: "The effect of commercial heparin on the platelet count". *J. Lab. Clin. Med.* **33**, 1410 (1948).
53. FLINK, E. B.: "Bloodtransfusion studies". *J. Lab. Clin. Med.* **32**, 223 (1947).
54. FRIES, CH. C., LEVOWITZ, B., ADLER, S., COOK, A. W., KARLSON, K. E., DENNIS, C.: "Experimental cerebral gas embolism". *Ann. Surg.* **145**, 461 (1957).
55. GERBODE, F.: "Discussion on oxygenators". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 119.
56. GIANELLI, S., ROBINSON, J. H., BEST, R. J., KIRBY, CH. K.: "Haemodynamic mechanisms which automatically maintain a relatively constant blood volume during cardiopulmonary by-pass". *Surgery* **44**, 378 (1958).
57. GIBBON, J. H.: "An oxygenator with a large surface-volume ratio". *J. Lab. Clin. Med.* **24**, 1192 (1939).
58. GILLIGAN, D. R., ALTSCHULE, M. D., KATERSKY, E. M.: "Studies of hemoglobinemia and hemoglobinuria produced in man by intravenous injection of hemoglobin solutions". *J. Clin. Invest.* **20**, 177 (1941).
59. GIMBEL, N. S., ENGELBERG, J.: "General considerations of blood oxygenators". *Surgery* **35**, 645 (1954).
60. GLEICHMANN, U., SCHLOSSER, V., SCHNEIDER, R.: „Versuche zur Verlängerung der Wiederbelebenszeit nach Asphyxie beim Kaninchen". *Thoraxchirurgie* **7**, 17 (1959).
61. GOTT, V. L., DEWALL, R. A., PANETH, M., ZUHDI, M. N., WEIRICH, W., VARCO, R. L., LILLEHEI, C. W.: "A self-contained disposable oxygenator of plastic sheet for intracardiac surgery". *Thorax*, **12**, 1 (1957).
62. HELMSWORTH, J. A., CLARK, L. C., KAPLAN, S., SHERMAN, R. T., LARGEN, T.: "Artificial oxygenation and circulation during complete by-pass of the heart". *J. Thor. Surg.* **24**, 117 (1952).
63. HEWITT, W. C., BROWN, I. W., EADIE, G. S., SMITH, W. W., SEALY, W. C.: "The ultimate in vivo survival of erythrocytes which have circulated through a pump-oxygenator". *Surg. Forum Am. Coll. of Surg.* **7**, 271 (1956).
64. HODGES, P. C., CARDOZO, R., THEVENET, A., LILLEHEI, C. W.: "Comparison of relative merits of occlusive and nonocclusive pumps for open-heart surgery". *J. Thor. Surg.* **36**, 470 (1958).
65. HODGES, P. C., SELLERS, R. D., STORY, J. L., STANLEY, P. H., TORRES, F., LILLEHEI, C. W.: "The effects of total cardiopulmonary by-pass procedures upon cerebral function evaluated by the electroencephalogram and a blood brain barrier test". In "Extracorporeal Circulation". Charles C. Thomas, Springfield Ill., 1958, pag. 279.
66. HOFF, H., Commentaar op VETTEN, K. B., WILSON, V. H., CRAWSHAW R.: "Some problems of anesthesia encountered in experimental cardiac research". *Survey of Anaesthesiology* **1**, 294 (1957).

67. HOMAN VAN DER HEIDE, J. N.: "Blood stream cooling in animal experiments". *Proc. Kon. Ned. Ak. v. Wet., Series C*, 59, 566 en 712 (1956).
68. HOMAN VAN DER HEIDE, J. N.: "Intracardiale chirurgie met behulp van een cirrestor. Een klinische en experimentele studie". Dissertatie Groningen, 1960.
69. HUDSON, W. A.: "The physiological aspect of extracorporeal circulation". *Brit. J. Anaesth.* 31, 378 (1959).
70. HUIZINGA, T.: „Dialyse van citraatbloed voor transfusie". Dissertatie Groningen, 1957.
71. HURT, R., PERKINS, H. A., OSBORN, J. J., GERBODE, F.: "The neutralization of heparin by protamine in extracorporeal circulation". *J. Thor. Surg.* 32, 612 (1956).
72. IBRING, G.: "Extracorporeal circulation and postoperative erythrocyte destruction". *Acta Chir. Scand.* 116, 79 (1959).
73. JANSONIUS, N. J.: „Kwantitatieve bestudering der rouleauxvorming van erythrocyten door reflectiemeting (syllectometrie)". Dissertatie Groningen, 1959.
74. JAQUES, L. B.: "A study of the toxicity of the protamine (salmine)". *Brit. J. Pharmacol.* 4, 135 (1949).
75. JONES, R. D., KAY, E. B., HUDACK, S. S., CROSS, F. S.: "Suggested modifications in the application of the sigmamotorpump to the technique of controlled cross circulation". *J. Thor. Surg.* 29, 408 (1955).
76. JONES, R. E., DONALD, D. E., SWAN, H. J. C., HARSHBARGER, H. G., KIRKLIN, J. W., WOOD, E. H.: "Apparatus of the Gibbon type for mechanical by-pass of the heart and lungs". *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 30, 105 (1955).
77. JONGBLOED, J.: "The mechanical heart-lung system". *Surg. Gynec. and Obst.* 89, 684 (1949).
78. JUST, O., NÜSSGEN, O., BECK, E.: „Anaesthesie bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation". *Anaesthesist* 8, 65 (1959).
79. KARLSON, K. E., DENNIS, C., WESTOVER, D., SANDERSON D.: "Pumpoxygenator to supplant the heart and lungs for brief periods". *Surgery* 29, 678 (1951).
80. KAY, E. B., GALADJA, J. E., LUX, A., CROSS, F. S.: "The use of convoluted discs in the rotating disc oxygenator". *J. Thor. Surg.* 36, 268 (1958).
81. KEATS, A. S., KUROSU, Y., TELFORD, J., COOLEY, D. A.: "Anesthetic problems in cardiopulmonary bypass for open heart surgery". *Anesthesiology* 19, 501 (1958).
82. KENYON, J. R., LUDBROOK, J.: "Hypothermia below 10 °C in dogs with cardiac recovery on rewarming". *Lancet* ii, 171, (1957).
83. KENYON, J. R., LUDBROOK, J., DOWNS, A. R., TAIT, I. B., BROOKS, D. K., PRYCKZOWSKI, J.: "Experimental deep hypothermia". *Lancet* ii, 41, (1959).
84. KETY, S. S., SCHMIDT, C. F.: "The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men". *J. Clin. Invest.* 27, 484 (1948).
85. KING, H., CHIEN SHENG SU., BOUNOUS, G., HARDIN, R., DERIU, F., SHUMACKER, H. B.: "Hypothermia in relation to low flow rates". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag 193.

86. KIRKLIN, J. W., PATRICK, R. T., THEYE, R. A.: "Theory and practice in the use of a pumpoxygenator for open intracardiac surgery". *Thorax* 12, 93 (1957).
87. KIRKLIN, J. W.: "Discussions on oxygenators". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1958, pag. 119.
88. KIRKLIN, J. W., Mc GOON, D. C.: "Evaluation and current applications of open heart surgery in congenital and acquired heart diseases". *Prog. in Cardiovasc. Dis.* 1, 66 (1958).
89. KISER, W. J.: "An experimental study of the effects of constriction of the great vessels of the heart." *Surg., Gynec. and Obst.* 61, 765 (1935).
90. KLEIBER, M.: "Body size and metabolic rate". *Physiol. Rev.* 27, 511 (1947).
91. KOLFF, W. J., EFFLER, D. B., GROVES, L. K., PEEREBOOM, G., MORACA, P. P.: "A disposable membrane oxygenator and its use in experimental surgery". *Cleveland Clin. Quart.* 23, 69 (1956).
92. KOLFF, W. J.: "Discussions on oxygenators" In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 118.
93. KROGH, M.: "The diffusion of gases through the lungs of man". *J. Physiol.* 49, 271 (1914-1915).
94. LAM, C. R., GAHAGAN, TH., SERGEANT, CH., GREEN, E.: "Clinical experiences with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures". *Ann. Surg.* 146, 439 (1957).
95. LENFANT, C., WEISS, M., ROUANET, J., DEWALL, R. A., NAHAS, G. G., DUBOST, CH.: "Premiers resultats experimentaux en France de chirurgie cardiaque exsanguie avec le système pompe oxygénateur de Lillehei-DeWall". *Presse Med.* 64, 869 (1956).
96. LENFANT, C., WEISS, M., ROUANET, J., DUBOST, CH.: „Elargissement des limites du système pompe-oxygénateur de Lillehei-DeWall pour chirurgie cardiaque exsanguie". *Presse Med.* 64, 1162 (1956).
97. LICHTY, J. A., HAVILL, W. H., WHIPPLE, G. H.: "I Renal thresholds for hemoglobin in dogs". *J. Exper. med.* 55, 603 (1932).
98. LILLEHEI, C. W., COHEN, M., WARDEN, H. E., ZIEGLER, N. R., VARCO, R. L.: "Direct vision closure of ventricular septal defects by means of controlled cross circulation. Technical considerations and follow-up results in first 8 patients". *Surg. Gynec. and Obst.* 101, 446 (1955).
99. LILLEHEI, C. W., COHEN, M., WARDEN, H. E., VARCO, R. L.: "The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation. Results in 32 patients with V.S.D.'s, Tetralogy's of Fallot and Atrio-Ventricularis Communis defects". *Surgery* 38, 11 (1955).
100. LILLEHEI, C. W., DEWALL, R. A., READ, R. C., WARDEN, H. E., VARCO, R. L.: "Direct vision intracardiac surgery in man using a simple disposable artificial oxygenator". *Dis. Chest.* 24, 1 (1956).
101. LILLEHEI, C. W., THEVENET, A.: „Méthode actuelle de circulation extracorporelle". *Presse Med.* 67, 391 (1959).
102. LILLEHEI, C. W., THEVENET, A.: „Chirurgie à coeur ouvert sous circulation extracorporelle; indications et resultats". *Presse Med.* 67, 403 (1959).
103. LILLEHEI, C. W., ENGEL, L.: "Open-heart surgery". *Scientific American*. Vol. 202, no. 2, pag. 77 (1960).
104. LOCHNER, W.: „Stoffwechselvorgänge in der Lunge". *Habilitationschrift Göttingen*, 1956.

105. LORD, J. W.: "Discussions on air embolism". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 311.
106. MAIER, CH. G.: 1 (The ferric sulphate-sulphuric acid process). Producing small bubbles of gas in liquids by submerged orifices". U. S. Bureau of Mines Bulletin 260, 62 (1927).
107. MALETTE, W.: "Cerebral anoxia resulting from hyperventilation". Surg. Forum Am. Coll. of Surg. 9, 208 (1958).
108. MALONEY, J. V.: "Discussions on oxygenators". In "Extracorporeal Circulation". Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 119.
109. MALONEY, J. V.: "Discussions on air embolism". In "Extracorporeal Circulation". Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 305.
110. McCAUGHAN, J. S., McMICHAEL, H., SCHUDER, J. C., KIRBY, CH. K.: "The use of totally occlusive pumps as a flowmeter with observations in hemolysis caused by occlusive and nonocclusive pumps and other pumpoxygenator components". Surgery 44, 210 (1958).
111. McLEAN, F. C.: "Application of the law of chemical equilibrium (law of mass action) to biological problems". Physiol. Rev. 18, 495 (1938).
112. MEEH, K.: „Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers". Ztsch. Biol. 15, 425 (1879).
113. MELROSE, D. G., DREYER, B., BENTALL, H. H., BAKER, J. B. E.: "Elective cardiac arrest". Lancet ii, 21 (1955).
114. MENDELSON, D., MACKRELL, T. N., MACLACHAN, M. A., CROSS, F. S., KAY, E. B.: "Experiences using the pump-oxygenator for open cardiac surgery in man". Anesthesiology 18, 223 (1957).
115. MENDELSON, D.: "Discussions on oxygenators". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 120.
116. MILLER, B. J., GIBBON, J. H. Jr., FINEBERG, CH.: "An improved mechanical heart and lung-apparatus; its use during open cardiectomy in experimental animals". M. Clin. North. Amer. 37, 1603 (1953).
117. MILNES, R. F., WOUDE, R. VAN DER, MORRIS, J. D., SLOAN, H.: "Problems related to a bubble oxygenator system". Surgery 42, 986 (1957).
118. MOFFITT, E. A., PATRICK, R. T., SWAN, H. J. C., DONALD, D. E.: "A study of blood flow, venous blood oxygen saturation, blood pressure and peripheral resistance during total body perfusion". Anesthesiology 20, 18 (1959).
119. MOOK, G. A., ZIJLSTRA, W. G.: "Direct measurement of the oxygen saturation of human blood during cardiac catheterization". Proc. Kon. Ned. Ak. v. Wet. Series C, 60, 158 (1957).
120. MOOK, G. A.: „Directe oxymetrie tijdens hartcatheterisatie". Dissertatie Groningen, 1959.
121. NAHAS, G. G.: „Le nouvel oxygénateur de DeWall". Presse Med. 64, 1251 (1956).
122. NOELL, W., SCHNEIDER, M.: „Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns. IV, Die Rolle der Kohlensäure". Pflügers Archiv. 247, 514 (1944).
123. NOELL, W.: „Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns. VI, Einfluss der Hypoxämie und Anämie". Pflügers Archiv. 247, 553 (1944).

124. NOORDZIJ, F. B.: Persoonlijke mededeling.
125. NORLANDER, O., PITZELE, S., EDLING, I., NORBERG, B., CRAFTOORD, C., SENNING, A.: "Anesthesiological experience from intracardiac surgery with the Crafoord-Senning heart-lung machine". *Acta Anaesth. Scand.* 2, 181 (1958).
126. OCHWADT, B.: „Über Rückresorption und Ausscheidung von Bicarbonat durch die Niere während der Hyperventilations alkalose". *Pflüger Archiv.* 252, 529 (1950).
127. OLSON, W. H.: "Natural isohemagglutination in dogs". *Am. J. Physiol.* 131, 203 (1940).
128. OPITZ, E., SCHNEIDER, M.: „Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen". *Ergebn. der Physiol.* 46, 126 (1950).
129. OTTENBERG, R., FOX, CH. L.: "The rate of removal of hemoglobin from the circulation and its renal threshold in human beings". *Am. J. Physiol.* 123, 516 (1938).
130. OWENS, G., ADAMS, J. A., McELHANNON, F. M., YOUNGBLOOD, R. W.: "Experimental alterations of certain colloidal properties of blood during cardiopulmonary bypass". *J. Appl. Physiol.* 14, 947 (1959).
131. PANETH, M.: Persoonlijke mededelingen.
132. PANETH, M., SELLORS, R., GOTT, V. L., WEIRICH, W. L., ALLEN, P., READ, R. C., LILLEHEI, C. W.: "Physiologic studies upon prolonged cardiopulmonary by-pass with the pump-oxygenator with particular reference to 1) acid-base balance, 2) siphon caval drainage". *J. Thor. Surg.* 34, 570 (1957).
133. PATRICK, R. T., THEYE, R. A., MOFFITT, E. A.: "Studies in extracorporeal circulation. V, Anesthesia and supportive care during intracardiac surgery with the Gibbon-type pump-oxygenator". *Anesthesiology* 18, 673 (1957).
134. PENIDO, J. R. F., SWAN, H. J. C., KIRKLIN, J. W.: "Oxygen content of blood arterialized in bubbletype plastic-sheet oxygenator". *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 32, 389 (1957).
135. PENROD, K. E.: "Oxygen consumption and cooling rates in immersion hypothermia in the dog." *Am. J. Physiol.* 157, 436 (1949).
136. PENRY, J. K., CORDELL, A. R., JOHNSTON, F. R., NETSKY, M. G.: "Experimental cerebral embolism with antifoam A". *J. Thor. Surg.* 37, 342 (1959).
137. PERKINS, H. A., OSBORN, J. J., HURT, R., GERBODE, FR.: „Neutralization of heparin in vivo with protamine; a simple method of estimating the required dose". *J. Lab. Clin. Med.* 48, 223 (1956).
138. PERKINS, H. A., OSBORN, J. J., GERBODE, FR.: "Problems in coagulation". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 253.
139. PETERS, J. P., SLYKE, D. D. VAN: "Quantitative clinical chemistry. vol I". Baillière, Tindall and Cox, London, 1931.
140. PICHOTKA, J., KÜHN, H. A.: „Experimentelle und morphologische Untersuchungen zur Sauerstoffvergiftung". *Arch. f. exper. Path. und Pharmakol.* 204, 336 (1947).
141. PITTS, R. F.: "Mechanisms for stabilizing the alkaline reserves of the body". *Harvey Lectures, Series XLVIII*, 172 (1952-1953).
142. QUICK, A. J., SHANBERGE, J. N., STEFANINI, M.: "The effect of heparin on platelets in vivo". *J. Lab. Clin. Med.* 33, 1424 (1948).
143. RICHTER, CH.: „La mort du coeur dans l'asphyxie (chez le chien)". *Arch. de Physiol.* 26, 653 (1894).

144. RITSEMA VAN ECK, C. R.: „Der Gassstoffwechsel während des extra corporalen Kreislaufs". Thoraxchirurgie 7, 173 (1959).
145. ROBERTS, C. E.: „Acidose und Alkalose". Klin. Wschr. 35, 997 (1957).
146. ROSSIER, P. H. BÜHLMANN, A., WIESINGER, K.: „Physiologie und Patho-physiologie der Atmung". Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1956.
147. ROUGHTON, F. J. W.: "Average time spent by blood in human lung capillary and its relation to rates of CO uptake and elimination in man". Am. J. Physiol. 143, 621 (1945).
148. RUBNER, M.: „Über den Einfluss der Körpergrösse auf Stoff- und Kraftwechsel". Ztsch. f. Biol. 19, 535 (1883).
149. SARNOFF, S. J.: "Discussions on oxygenators". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 119.
150. SCALABRINO, R., CURTARELLI R., BIANCHI, P. G.: Aangehaald door DEWALL et al.: "The helix reservoir pump-oxygenator". Surg. Gynec. and Obst. 104, 699 (1957).
151. SCHÖNBACH, G., THORBAN, W., L'ALLEMAND, H., WAGNER, E.: „Der Einfluss von Minutenvolumenänderungen auf die Durchblutung lebenswichtiger Organe bei Anwendung der Herz-Lungen Machine". Langenbecks Arch. klin. Chir. 289, 714 (1958).
152. SEALY, W. C., BROWN, I. W., YOUNG, W. G.: "A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery". Ann. Surg. 147, 603 (1958).
153. SENNING, A.: „Erfahrungen in der Herzchirurgie mit der Herz-Lungenmaschine". Thoraxchirurgie 6, 483 (1959).
154. SHAW, R. S.: Commentaar op McCAUGHAN et al.: "The use of totally occlusive pumps as a flowmeter with observations on hemolysis caused by occlusive and nonocclusive pumps and other pumpoxygenator components". Surgery 44, 210 (1958).
155. SHUMWAY, N. E., LOWER, R. R., STOFER, R. C.: "Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest". Surg. Gynec. and Obst. 109, 750 (1959).
156. SINGER, R. B., HASTINGS, A. B.: "An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood". Medicine 27, 223 (1948).
157. SPRENG, D. S., DENNIS, C., YOUNG, L. A., NELSON, G. E., KARLSON, K. E., PEREYMA, C.: "Acute metabolic changes associated with employment of a pump oxygenator to supplant the heart and lungs". Surg. Forum Am. Coll. of Surg. 3, 165 (1952).
158. STADIE, W. C.: RIGGS, B. C., HAUGAARD, N.: "Oxygen poisoning". Am. J. Med. Sci. 207, 84 (1944).
159. STANBURY, S. W., THOMSON, A. E.: "The renal response to respiratory alkalosis". Clin. Sci. 11, 357 (1952).
160. SWAN H., ZEAVIN, I., HOLMES, J. H., MONTGOMERY, V.: "Cessation of circulation in general hypothermia. I, Physiologic changes and their control". Ann. Surg. 138, 360 (1953).
161. THEWS, G.: „Die Sauerstoffdiffusion in der Lunge. Ein Verfahren zur Berechnung der O₂-Diffusionszeiten, der Kontaktzeit und des O₂-Diffusionsfaktors". Pflügers Archiv. 265, 154 (1957).
162. THEYE, R. A., PATRICK, R. T., KIRKLIN, J. W.: "The electroencephalogram in patients undergoing open intracardiac operations with the aid of extracorporeal circulation". J. Thor. Surg. 34, 709 (1957).

163. VARCO, R. L., BARNARD, CH., DEWALL, R. A., LILLEHEI, C. W.: „Studies on varying rates of perfusion for intracardiac operations using the helix-reservoir oxygenator". In „Extracorporeal Circulation". Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 164.
 164. WARDEN, H. E., READ, R. C., DEWALL, R. A., AUST, J. B., COHEN, M., ZIEGLER, N. R., LILLEHEI, C. W., VARCO, R. L.: "Direct vision intracardiac surgery by means of a reservoir of arterialized venous blood". J. Thor. Surg. **30**, 649 (1955).
 165. WILLMAN, V. L., ZAFIRACOPOULOS, P., HANLON, C. R.: "Air embolism". In "Extracorporeal Circulation", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958, pag. 295.
 166. WRIGHT, J. G.: "Veterinary Anesthesia". Baillière, Tindall and Cox, London, 1957.
 167. YATES, P. O., CASSIE, A. B., DARK, J. F., JACK, G. D., RIDDELL, A. G.: "The detection of antifoam emboli following perfusion with a heart-lung machine". Lancet, i, 130 (1959).
 168. ZIJLSTRA, W. G.: "A manual of reflexion oximetry". Van Gorcum, Assen, 1958.
-

